

Aus Strahleninstitut und -Klinik der Freien Universität
Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend. Direktor
Prof. Dr. med. Heinz O e s e r .

Die Beeinflussung der Jodspeicherfunktion
der Schilddrüse durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Eberhard Lorenz
aus Erfurt

1963

Druck:
ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e. V.
DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE
1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus Strahleninstitut und -Klinik der Freien Universität
Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend. Direktor
Prof. Dr. med. Heinz O e s e r .

Die Beeinflussung der Jodspeicherfunktion
der Schilddrüse durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Eberhard Lorenz

aus Erfurt

Dekan: Prof. Dr. med. Bernhard S c h m i d t

Referent: Prof. Dr. med. Heinz O e s e r

Korreferent: Prof. Dr. med. Walter F r o m m h o l d



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 5. Februar 1963

Ü B E R S I C H T

- A. Problemstellung
- B. Einleitung und Ergebnisse der Untersuchungen anderer Autoren
- C. Eigene Untersuchungen / Methodik
 - 1. Vorbemerkungen
 - 2. Das unterschiedliche Verhalten der beiden Röntgenkontrastmittel Urografin ^{x)} und Biligradin ^{x)} im Organismus
 - 3. Physikalische Grundlagen und Messtechnik der 2-h-Speichermessung der Schilddrüse mit ¹³²J
 - 4. Die Reinigung der Röntgenkontrastmittel von Jodid-Beimengung mittels Ionenaustauscher
 - a) Vorbemerkungen
 - b) Methodik
 - 5. Methodik und Messtechnik bei Applikation von gereinigtem und ungereinigtem Röntgenkontrastmittel gleichzeitig mit einer ¹³¹J-Tracerdosis
- D. Eigene Untersuchungen / Ergebnisse
 - 1. Die Beeinflussung der ¹³²J-(¹³¹J-)Speicherfunktion der Schilddrüse durch jodhaltige Medikamente und Röntgenkontrastmittel
 - 2. Experimentelle Prüfung des Schilddrüsen-blockierenden Effektes von 76%iger Urografinlösung und 30%iger Biligradinlösung mittels ¹³²J
 - 3. Schilddrüsen-Speicheruntersuchungen vor und nach intraarteriell oder intravenös verabfolgter 60%iger und 76%iger Urografinlösung
 - 4. Der Einfluss der jodfreien Analoga des Urogradin ("SH 9789")^{x)} und des Biligradin ("SH 647")^{x)} auf die Schilddrüsen-Speicherfunktion, geprüft mit ¹³²J

^{x)} Firma Schering AG, Berlin

5. Die Beeinflussung der Schilddrüsen-Speicherfunktion durch gereinigtes Urografin und gereinigtes Biligrافin
6. Die Wirkung von gereinigtem und ungereinigtem Röntgenkontrastmittel gleichzeitig mit einer ^{131}J -Tracerdosis auf die Schilddrüsen-Speicherfunktion
7. Papierchromatographische Untersuchungen der Röntgenkontrastmittel Urografin und Biligrافin

E. Diskussion der Versuchsergebnisse

F. Zusammenfassung.

A. Problemstellung

Seit der Einführung der Funktionsprüfung der Schilddrüse (SD) mit Radiojod im Jahre 1938 hat sich die Beeinflussbarkeit dieses Tests durch extrathyreoidale Faktoren gezeigt. Besonders starken Einfluss üben die jodhaltigen Röntgenkontrastmittel (KM) auf das Jodspeicherungsvermögen der Schilddrüse aus, indem sie auf unbestimmte Zeit die Jodaufnahme blockieren und damit eine Auswertung des Radiojodtests unmöglich machen können.

An Hand der in der Literatur gefundenen Ergebnisse und in eigenen Experimenten soll der Einfluss der jodhaltigen Röntgenkontrastmittel auf die Schilddrüse näher untersucht werden.

B. Einleitung und Ergebnisse der Untersuchungen anderer

Autoren

Die Schilddrüse ist dasjenige Organ, welches gleich der Niere das Blut von dem in ihm enthaltenen Jod zu "klären" vermag. Zum grössten Teil wird Jod aus dem Blut durch die Nieren eliminiert. Der andere Teil wird beim Durchfluss durch die Schilddrüse in deren Parenchym gespeichert und gelangt erst später als Hormonjod zur Steuerung des Zellstoffwechsels von neuem in die Blutbahn ¹⁾.

Ein genaueres Studium dieser Vorgänge erschloss die Kernphysik mit den bei Kernreaktionen entstehenden radioaktiven Isotopen, deren elektromagnetische und korpuskuläre Strahlung zu ihrem quantitativen Nachweis im Organismus verwendet werden kann. Fermi ²⁵⁾ konnte 1934 das erste radioaktive Jodisotop (^{128}J) mit einer Halbwertszeit von 30 Minuten darstellen. Der Beschuss eines stabilen Atomkerns z.B. mit langsamen (energiearmen) Neutronen, deren Energie nicht ausreicht, um Kernbausteine abzuspalten, erhöht die potentielle Energie und Massenzahl des Kerns ohne Änderung der Kernladung. Er gelangt in einen instabilen Zustand (radioaktives Isotop), aus dem er sich durch Energieabgabe (elektromagnetische und korpuskuläre Strahlung) meist in einen gleichfalls instabilen Kern umwandelt, der, auch nur kurzlebig, weiter zerfällt, bis eine stabile Kernform erreicht ist. Durch einen solchen (n, γ -)Prozess entsteht z.B. aus stabilem ^{130}Te das radioaktive Isotop ^{131}Te , das unter β -Zerfall sich in radioaktives ^{131}J umwandelt, welches einen kaskadenförmigen Zerfall unter β - und γ -Emission ^{4, 35)} mit einer Halbwertszeit von etwa 8 Tagen zu stabilem ^{131}Xe durchmacht.

Diese letzte Phase der Kernstabilisierung wurde von Hamilton 1938 ⁴³⁾ im gesunden Menschen mittels inkorporierten ^{128}J mit einem Geiger-Müller-Zählrohr beobachtet und von Hertz et al. ⁴⁷⁾ als diagnostisches Hilfsmittel für die Untersuchung der Schilddrüsenfunktion eingeführt. Seitdem sind diese Experimente zu dem für die Untersuchung des Jodstoffwechsels im menschlichen Organismus wichtigen "Radiojod-Test" ausgebaut worden.

Besonders geeignet ist das Isotop ^{131}J und heute auch ^{132}Jod (35, 42, 123, 124). Ersteres ist wegen seiner Halbwertszeit von 8,04 d und der β -Strahlung mit ihrer hohen relativen biologischen Wirksamkeit und kurzen Gewebereichweite auch für die Therapie der SD-Überfunktion geeignet.

Es zeigte sich bald, dass die Radiojodaufnahme in die SD durch viele Faktoren beeinflusst werden kann. Bei den ersten Untersuchungen wurde eine Steigerung der Radiojodaufnahme durch thyreotropes Hormon (TSH) beobachtet (47, 56). Ratten speichern mehr ^{131}J im akuten Hungerzustand (12), ebenso Menschen bei alimentärem Jodmangel (7, 37). Slingerland (107) zeigte bei in vitro gehaltenen Schafschilddrüsen durch extreme Temperatur- und pH-Änderung eine Herabsetzung der Speicherung. Diese wurde auch bei der menschlichen Thyreoditis festgestellt (28, 118). Phaeochromocytom, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, Prostatahyperplasie u.a. üben durch die veränderte Stoffwechselsituation eine Einschränkung der SD-Speicherfunktion aus (8, 37, 44).

Als diagnostisch bedeutsam zeigen sich die depressorischen Wirkungen verschiedenartiger jodfreier Medikamente auf den Radiojod-Test: U.a. Perchloratverbindungen (37, 48, 63, 76, 87, 88, 89), Butazolidin (38, 104), Cortison (28, 37, 77), Resorcin (48), Penicillin und Sulfonamide (37), Tuberkulostatika (44) und Thyreostatika (8, 18, 24, 28, 37, 49, 60, 120).

Besonders stark wirken jedoch Verbindungen, die Jod in freier oder gebundener Form enthalten: SD-Hormone oder SD-Präparate (8, 18), jodhaltige Antihypertonika (2), Joddesinfektion oder -pinselung (9, 44), Lugolsche Lösung (3, 44, 120), Jodkali (8, 29, 51).

In diese Gruppe sind auch alle jodhaltigen Röntgenkontrastmittel eingereiht worden, deren Wirkungsweise darin besteht, Jod - ein Element hoher Ordnungszahl, das in ein organisches Molekül eingebaut ist - zur positiven Kontrastdarstellung von Hohlorganen mittels Röntgenstrahlen zu verwenden. Das organische Trägermolekül dient dabei als hepato- bzw. urotrope Schiene (82, 83, 69).

Tabelle: 1

JODHALTIGE KONTRASTMITTEL

Mit 1 Jodatom



Abrodil
(70, 101, 109)
Uropac
(101, 105, 109)



Uroselectan
(101, 105, 109)
Iopax
(101, 105)

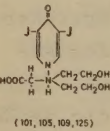


Orthojodin
(101, 105, 109)
Hippuran
(101, 105)

Additionspräparat

Lipiodol
(8, 11, 32, 72, 94, 116, 117)
Mehrfach mit einem Jodgehalt
von 540 mg Jod pro ml
(8, 11)

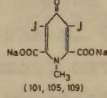
Mit 2 Jodatomen



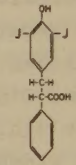
Perabrodil (101, 109, 122)
Perabrodil „M“ (101, 105)
Jodopyracet (28, 94, 101, 125)
Diodrast (21, 28, 72, 76)
Iopracyl (125)
Diodon (81, 85, 101)
Umbradil (81, 101)
Joduron (81, 101, 122)
Tenebryl (101, 130)
Neo-Tenebryl (101)



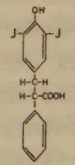
Dionosil
(32, 72, 114)



Uroselectan „B“
(16, 70, 101, 105, 109)
Neo-Iopax
(57, 81, 101, 105)
Uropac „B“
(101, 105)

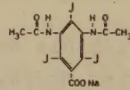


Priodax
(57, 73, 74, 94, 97, 108)

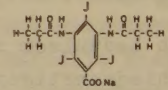


Biliselectan
(5, 6, 17, 27, 53, 80, 98)
Pheniodol
(26, 27)

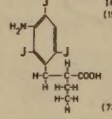
Mit 3 Jodatomen



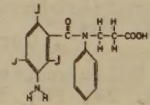
Urogratin
(68, 109, 122, 125)
Hypaque
(81, 122)



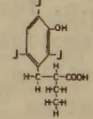
Miokon
(125)



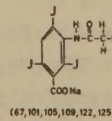
Telepaque
(15, 21, 73, 98, 108, 114, 115)



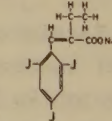
Osbil
(10, 34)



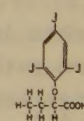
Teridax
(73, 98)



Diaginol
(81)
Triopaque
(101, 105)
Triopac
(81, 122)
Triurol
(81)
Urocon
(81, 101, 105, 109, 122)

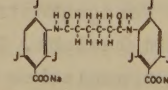


Orabilet
(31, 115)

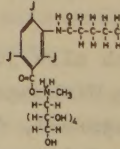


Baynostil
(98)
Vesipaque
(98)

Mit 6 Jodatomen



Chologratin
(20, 94)
Jodipamid
(94)



Biligratin
(5, 6, 24, 67, 98, 109)

In Tabelle 1 sind einige bekannte KM nach der Anzahl ihrer Jodatome aufgeführt.

Wird ein solches Kontrastmittel in den menschlichen Organismus eingebracht, so kann auf ungewisse Zeit die Radiojodaufnahme der SD blockiert oder wesentlich eingeschränkt sein (Tab.2,3).

Tab. 2: Zeitdauer der Radiojodaufnahmeblockierung der Schilddrüse durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel euthyreoter Personen

Kontrastmittel	diagnost.Maßnahme	Blockadedauer	Verfasser
Uroselectan(1)		unbekannt	32
Diodrast(2)		1-3 Monate	21
Diodrast(2)		1-3 Monate	72
Neo-Iopax(2)	Pyelographie	etwa 1 Jahr und länger	57
Dionosil(2)	Bronchographie	2-4 Monate	72
Dionosil(2)	Bronchographie	5 Wochen	114
Priodax(2)	Cholecystographie	etwa 1 Jahr und länger	57
Priodax(2)	Cholecystographie	mindestens 6 Monate	18
Priodax(2)	Cholecystographie	bis 12 Monate	108
Telepaque(3)		1-3 Monate	21
Telepaque(3)		3 Monate	73
Telepaque(3)		2 Monate	15
Telepaque(3)	Cholecystographie	30 Tage	114
Urokon(3)	Pyelographie	3-5 Wochen	114
Cholografin(3)	Cholecystographie	3 Monate	94
Hypaque(3) (=Urografen)	Angiographie	3-5 Wochen	114
Biligradin(6)	Cholecystographie	bis 12 Monate	108
Lipoidol(A)	Bronchographie	unbekannt	24
Lipoidol(A)		2-4 Monate	72
Lipoidol(A)		3-4 Jahre	116
Pantopaque(A)	Myelographie	mehrere Monate	114

(Die in Klammern gesetzten Zahlen hinter den KM bedeuten die Anzahl der in ihnen enthaltenen Jodatome, A = Jodadditions-
verbindung.)

Tab. 3: Zeitdauer der Radiojodaufnahmeblockierung der Schilddrüse durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel euthyreoter Personen - Fortsetzung -

Kontrastmittel	diagnost.Maßnahme	Blockadedauer	Verfasser
nicht genannt	Cholecystographie	mehrere Wochen bis 3 Monate	36
nicht genannt	Cholecystographie	3-4 Monate	116
nicht genannt	Cholecystographie	5-6 Monate	71
nicht genannt	Cholecystographie	bis 8 Monate	117
nicht genannt	Cholecystographie	auf Monate	119
nicht genannt	Pyelographie	bis 6 Monate	117
nicht genannt	Pyelographie	2-3 Wochen	116
nicht genannt	Pyelographie	mehrere Wochen bis 3 Monate	36
nicht genannt	Pyelographie	auf Monate	119
nicht genannt	Bronchographie	mehrere Wochen bis 3 Monate	36
nicht genannt	nicht genannt	auf Monate	50
nicht genannt	nicht genannt	sehr langfristig	9
nicht genannt	nicht genannt	bis 2 Jahre	79

=====

Keating et al. ⁵⁷⁾ berichteten als erste über diese für die SD-Diagnostik so wichtige Erscheinung. Die Zeitdauer der Beeinträchtigung wird sehr verschieden lang angegeben und hängt nicht nur vom verwendeten KM, sondern auch vom Funktionsstand der SD ab. Feibush et al. ²¹⁾ sahen normale Jodspeicherwerte nach Telepaque bei bestehender Hyperthyreose, woraus sie sogar die theoretische Möglichkeit einer Therapie mit KM ableiteten. Freedberg et al. ²⁸⁾ machten die gleiche Beobachtung mit Diodrast, sahen aber bereits nach 5 Tagen wieder thyreotoxische Speicherwerte.

Die Nebenwirkung von KM auf den Jodstoffwechsel der SD hat nicht nur diagnostische Bedeutung. Es wurden nach KM-Gabe thyreotoxische Schübe, Jod-Basedow und Kropf beschrieben ^{91,131)}.

1939 wurde von Greene et al. ³⁹⁾ 30 Tage nach Verabreichung eines KM das protein-gebundene Jod (PBI) extrem erhöht gefunden. 1960 fand Man ⁷³⁾ nach Telepaque bzw. Priodax für die Dauer von

3 bzw. 4 Monaten über der Norm liegende PBI-Werte. 3-6 h nach oraler Verabreichung des KM Osbil an 11 gesunde Versuchspersonen stellten Gollmann et al. ³⁴⁾ 1961 einen stark angestiegenen proteingebundenen Jodspiegel fest, der sich nach 6 Monaten wieder normalisierte. Lipoidol, eine Jodadditionsverbindung, erhöhte das PBI über ein Jahr ¹¹⁾, nach Hyde und Hyde ⁵²⁾ sogar bis zu zwei Jahren.

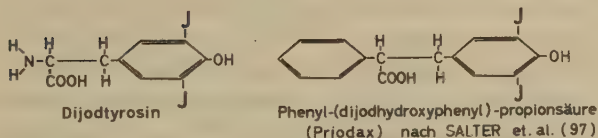


Abb. 1

Klein et al. ⁶²⁾ konnten an euthyreoten Patienten, denen ein KM verabreicht wurde, keine feste Beziehung zwischen dem erhöhten PBI und der verminderten Radiojodspeicherung der SD nachweisen. Bei einem nur mässig erhöhten PBI war die SD völlig blockiert, und einem stark erhöhten PBI stand eine normale SD-Speicherung gegenüber. Auch ist der PBI-Spiegel nicht immer der klinischen Symptomatik äquivalent ⁹⁶⁾. Klein ⁶¹⁾ nimmt daher auch an, dass die KM nicht über den Hypophysenvorderlappen auf die SD wirken, wie dies bei exogener Hormonzufuhr der Fall ist. Theoretisch wäre ein solcher Effekt beim Vergleich des chemisch verwandten Aufbaues von Dijodotyrosin, dessen TSH-blockierende Wirkung auf den Hypophysenvorderlappen bekannt ist, mit dem KM Priodax durchaus vorstellbar (vgl. Abb. 1).

Newmann und Cupp ⁷⁸⁾ wiesen nach, dass sich die Priodax-Blockade der SD durch mehrmalige TSH-Injektionen wiederholt für etwa

5-6 Tage unterbrechen lässt und - wie Kontrolluntersuchungen zeigen - insgesamt ebenso lange anhält wie ohne TSH-Gaben.

Nach papierelektrophoretischen Untersuchungen wird ein Teil des verabreichten Biliselectan⁸⁰⁾ bzw. Biligrafin⁵⁹⁾ wahrscheinlich an das Serumalbumin gebunden. Slingerland¹⁰⁸⁾ stellte u.a. bei euthyreoten Patienten durch Versuche mit radioaktiv markiertem Priodax eine Halbwertszeit der Ausscheidung für dieses KM von etwa 12 Stunden fest. (Die Ausscheidungsgeschwindigkeit der anderen KM Biliselectan, Urografin und Biligrafin liegt in vergleichbaren Größenordnungen^{6, 59, 82, 83)}.) Slingerland konnte Priodax im Urinchromatogramm neben der grösserenteils freien Form auch als Glucuronid nachweisen. Daneben fanden sich "sehr geringe Mengen von Jodid". Klein⁶¹⁾ glaubt daher an eine Abspaltung von Jod durch ubiquitär vorhandene Dejodasen. Nach Ergebnissen älterer amerikanischer Arbeiten nimmt auch Rapport⁹³⁾ an, dass sich Jodspuren aus dem organischen KM-Molekül befreien könnten.

Wolf fromm¹³⁰⁾ fand 1939 im Urin seiner Patienten "einige Milligramm Jod" nach vorausgegangener Behandlung mit dem KM Tenebryl. Rogers und Robbins⁹⁴⁾ erklärten 1955 den beobachteten PBI-Anstieg nach Cholografin auch mit einer Jodbefreiung aus dem KM, konnten allerdings im Urin ihrer Patienten kein Jod nachweisen. Free et al.²⁶⁾ wiesen 1951 darauf hin, dass etwaige abgespaltene Jodmengen nur sehr gering seien.

1956 berichtete Secretan¹⁰⁵⁾ in Zusammenhang mit der bei KM-Zwischenfällen^{16, 84, 85, 86, 100, 101)} diskutierten "Jodüberempfindlichkeit" von einer geringen Jodabspaltung aus dem KM. Gegen eine Jodabspaltung spricht die Feststellung von Secretan, dass eine "Überempfindlichkeit" offenbar nur gegen das im KM gebundene Jod eine Rolle spielt, und dass auch keine Übereinstimmung von nachweislicher Jodüberempfindlichkeit mit der Reaktion gegen KM festgestellt wurde⁴¹⁾. Möckel⁷⁵⁾ konnte sogar Antikörper gegen KM nachweisen. Der genaue Mechanismus ist unaufgeklärt⁸¹⁾.

Oeser⁸²⁾ erklärt die von ihm 1951 bestrittene Wirkung der KM auf die SD-Speicherung von Radiojod höchstens durch Jodverunreinigungen.

Ohne Zweifel lässt sich die Wirkung der jodhaltigen Kontrastmittel auf die Schilddrüse analog der von Jodid in relativ für die SD hohen Dosen interpretieren ⁶¹⁾.

Ratten, die mit steigenden Kaliumjodid-Dosen behandelt wurden, zeigten eine Blockade der organischen Jodbindung. Das in der SD gebildete Dijodtyrosin und die Konversionsrate (Dijodtyrosin/Thyroxin) waren oberhalb einer Plasmajod-Grenzkonzentration stark verringert ^{126, 127, 128, 129)}.

In homogenisierten Rattenschilddrüsen nahm der zunächst ansteigende Monojodtyrosingehalt wieder ab, wenn mehr Jodid zugeführt wurde ¹⁰⁶⁾. Der Einbau von ¹³¹J in PBI wurde bei Zugabe von Jodid stark verlangsamt ³⁰⁾.

Beim Menschen wurde die Blockierung der organischen Jodbindung bei Jod-Serum-Werten oberhalb 6-12 $\gamma\%$ festgestellt ¹¹²⁾. Menschen, denen in steigenden Dosen ¹²⁷J neben einer konstanten ¹³¹J-Spuredosis verabfolgt wurde, zeigten bei der Entleerung der SD durch KSCN einen zunehmenden Abfall der SD-Impulse pro Zeiteinheit ^{55, 92)}. Ähnliche Ergebnisse wurden auch ohne Zugabe von KSCN erzielt ^{13, 66)}.

Auf Grund dieser Ergebnisse wird auch verständlich, warum bei den ersten Radiojoduntersuchungen von Hamilton 1938 die gemessene Aktivität so schnell absank (Verunreinigung mit ¹²⁷J).

Horst ⁵¹⁾ diskutiert die Wirkung der Jodidgaben u.a. als Bremsung der thyreotropen Aktivität des HVL und Inaktivierung von TSH, was auch von Goldsmith et al. ³³⁾ als möglich erachtet wird.

Feinberg et al. ²²⁾ kommen durch ihre Versuche an Menschen zu dem Ergebnis, dass 1-2 mg ¹²⁷J zu der verabreichten trägerfreien ¹³¹J-Menge eine deutliche Aufnahmeverminderung der SD hervorruft. Nach Childs et al. ¹⁴⁾ liegt die kritische Grenze bei 1 mg ¹²⁷J, nach Stanbury ¹¹⁰⁾ bei etwa 1,5 mg ¹²⁷J (vgl. Abb. 2).

Erhalten Versuchspersonen 6 Tage lang 0,42 mg Kaliumjodid/Tag, so zeigen sie eine beginnende Blockierung für ¹³¹J ¹¹³⁾.

Dass der in der Literatur angegebene Jodbedarf von etwa 0,1 mg pro Tag ^{1, 109)} tatsächlich um eine Größenordnung niedriger liegt als die oben angegebenen zulässigen ¹²⁷J-Verunreinigungen, spricht für die Richtigkeit der Versuchsergebnisse.

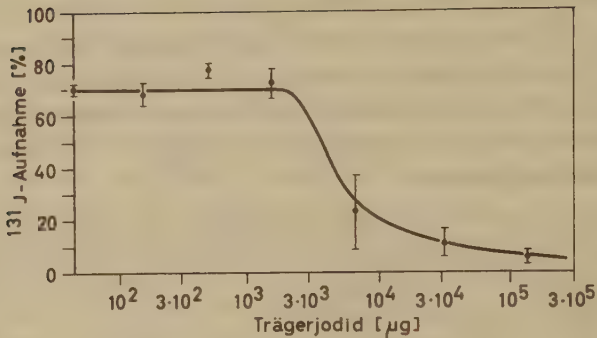


Abb. 2: Die Wirkung von inaktivem Trägerjodid auf die ¹³¹J-Aufnahme der Schilddrüse bei 21 Personen mit Jodmangelstruma. Erst ab 1500 µg Trägerjodid beginnt die ¹³¹J-Aufnahme zurückzugehen (nach Stanbury 110)).

Roucaýrol et al. ⁹⁵⁾ fanden bei einem schilddrüsengesunden Assistenten, der längere Zeit mit Jod gearbeitet hatte, hypothyreote Radiojodaufnahmewerte, ein Beweis, dass selbst die Menge der durch Haut und Schleimhäute dringenden Jodatome für eine SD-Blockierung ausreicht.

1951 wurde sowohl von Oeser und Billion ⁸²⁾ als auch von Free et al. ^{26, 27)} das mit ¹³¹J markierte KM Biliselectan (Pheniodol) beim Menschen bzw. bei Tieren angewandt, um seine Verteilung im Organismus und seine Ausscheidung zu studieren. Diese Entwicklung einer "funktionellen Strahlendiagnostik" ⁸³⁾ hat die Möglichkeit auch der experimentellen Prüfung der Wirkungsweise jodhaltiger Kontrastmittel auf die SD geschaffen.

Die ersten Untersuchungen mit radioaktivem Biliselectan ^{27,82)} 1951 und mit radioaktivem Biligrafin ^{6, 59)} 1955 zeigten keine selektive Speicherung in der SD. Der Speicherverlauf in ihr entsprach genau den Ergebnissen der über dem Oberschenkel gemessenen Impulse ⁶⁾. Auch bei späteren Untersuchungen 1961 mit markiertem Diodrast, Triopac und Urografin ^{40, 122)} wurden

die gemessenen Impulse über der SD als background ⁴³⁾ interpretiert. Engstrom et al. ²⁰⁾ erwähnten jedoch 1961 bei Untersuchungen mit etikettiertem Cholografin eine schwache, eben messbare Radioaktivität über der SD.

Wenn in den oben verwendeten KM alle Jodatome radioaktiv markiert wären, könnte man eine Jodabspaltung nachweisen oder ausschliessen. Tatsächlich ist aber bei der spezifischen Aktivität der KM (Grössenordnung 0,05 mC pro 0,1 g wirksame Substanz) nur ein sehr kleiner Bruchteil aller vorhandenen Jodatome durch ¹³¹J ersetzt worden, so dass im Falle einer (hypothetischen) Abspaltung der Anteil des ¹³¹J wegen des background nicht mehr messtechnisch erfasst werden kann. Sommer und Schüssler ¹⁰⁹⁾ errechneten bei ihren Rattenversuchen die Aktivität 0,05 mC/0,1 g zu $7 \cdot 10^{-6}$ mC.

Die im Tierversuch objektivierte Depression der ¹³¹J-Speicherung der SD durch Biligrafin ¹⁰²⁾ trat nicht ein, wenn die jodfreie Grundsubstanz dieses KM (gleichsam nur die hepatotrope Schiene) injiziert wurde ¹⁰⁹⁾. Damit war im Tierversuch bewiesen, dass dieser keine pharmakologische Wirkung auf die Jodaufnahme der SD zukommt, wie dies etwa bei den Thyreostatika der Fall ist ^{1, 65, 77, 90, 121)}.

Aus dem Schrifttum ergeben sich somit für die Erklärung der KM-Wirkung auf die Jodspeicherfunktion der SD folgende Möglichkeiten:

1. Eine a) direkte oder eine
b) indirekte über den HVL verlaufende Wirkung des KM-Moleküls auf die SD-Tätigkeit.
2. Die intravitale Aufspaltung des KM-Moleküls, wodurch der SD-blockierende Effekt hervorgerufen werden könnte:
 - a) durch das organische jodfreie KM-Molekül (jodfreies Analogon),
 - b) durch frei werdendes Jod.
3. Eine Jodidverunreinigung der KM-Lösung.

C. Eigene Untersuchungen / Methodik

1. Vorbemerkungen

In den nun folgenden experimentellen Untersuchungen sollen einige der oben genannten drei Möglichkeiten der SD-Blockade durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel überprüft werden.

Es werden Patienten untersucht, welche nach anamnestisch gesicherter KM-Verabfolgung einer SD-Funktionsprüfung mit Radiojod unterzogen werden.

Zur Objektivierung der KM-Wirkung auf die SD-Funktion werden bei weiteren Patientengruppen vor und nach der KM-Gabe die Radiojodaufnahmewerte der SD bestimmt. Es kann dadurch eine quantitative Aussage der KM-Wirkung gemacht werden.

Durch Reinigung der KM-Lösung von anorganischem Jodid wird versucht, dessen Anteil an der SD-blockierenden Wirkung zu bestimmen.

Verschiedene KM-Lösungen werden papierchromatographisch auf ihren Jodidgehalt untersucht.

Der zeitliche Verlauf der Wirkung gereinigter und ungereinigter KM auf die Radiojodaufnahme der SD kann durch Gabe von KM-Lösung gleichzeitig mit einer ^{131}J -Tracerdosis versetzt werden.

Durch Radiojodaufnahmebestimmungen vor und nach der Injektion der jodfreien Analoga von KM wird geprüft, ob eine SD-Blockade durch sie verursacht werden kann.

Da in den Experimenten ausschliesslich die beiden KM Urograffin und Biligrafin verwendet werden, sei im folgenden Abschnitt auf das unterschiedliche Verhalten dieser beiden KM im Organismus hingewiesen, was mir auch zur Beurteilung der Versuchsergebnisse wichtig erscheint.

2. Das unterschiedliche Verhalten der beiden Röntgenkontrastmittel Urografin und Biligrafin im Organismus

Urografin besitzt in seinem Molekulaufbau drei Jodatome (vgl. Tab. 1) und enthält 62,1 % Jod ⁶⁸⁾. Es ist das heute am meisten verwendete Kontrastmittel zur Arterio-, Angio-, Kardio- und Pyelographie. Man verabreicht es in 76%iger oder 60%iger Lösung. Nach einer Stunde erscheint es zu 50 % im Urin ^{58, 68)}. Die Ausscheidung ist jedoch pro Zeiteinheit nicht gleichmässig. Nach neueren Untersuchungen ⁹⁹⁾ errechnet sich bei einer dreistündigen Messung die Halbwertszeit der Urinausscheidung zu 110 Minuten. Weitere Messungen bis zu 48 h ergaben eine Halbwertszeit von 170 Minuten, die Elimination wird also deutlich verlangsamt. Nach 24 h sind jedoch 90 % mit dem Urin ausgeschieden worden. Im Tierversuch konnte nach 24 h in den parenchymatösen Organen (Leber) mit Ausnahme des Darmes kein Urografin mehr gefunden werden ⁵⁸⁾.

Das 6-jodierte KM Biligrafin wird bevorzugt mit der Galle ausgeschieden ⁵⁾ (vgl. Tab. 1). Es enthält 66,9 % Jod ⁶⁷⁾ und dient als 30%ige Lösung zur röntgenologischen Darstellung der Gallenblase. Mit der 50%igen Lösung gelingt es, die Gallenwege sichtbar zu machen. Nach einer Stunde haben sich 50 % der verabreichten Menge in der Leber angereichert ⁵⁹⁾. Nach 48 h sind jedoch erst 51 % mit der Galle und 14 % mit dem Urin ausgeschieden ⁶⁾. Auch dieses KM lässt verschiedene Phasen seiner Eliminationsgeschwindigkeit erkennen. Der Vergleich mit dem Urografin zeigt jedoch, dass es nicht so schnell wie dieses den Organismus verlässt.

3. Physikalische Grundlagen und Messtechnik der 2-h-Speichermessung der Schilddrüse mit ¹³²J

Von Winkler ¹²³⁾ wurde 1957 eine Methode angegeben, mit Hilfe von ¹³²J einen Initialtest der SD-Funktion durchzuführen. Nach intravenöser Gabe von etwa 0,002-0,005 mC ¹³²J erhält man durch fortlaufende Aktivitätsmessungen über der SD einen Einblick in die Jodidphase der Jodspeicherung. Wegen der kurzen Halbwertszeit dieses Isotops von 2,33 h ¹¹¹⁾ kann dieser "Kurztest" in relativ kurzen Zeitintervallen wiederholt werden. Die Aktivität ist nach 24 h auf 1 % der verabreichten Dosis abgefallen. Auf diese Weise war es bei meinen Untersu-

chungen möglich, 24 h vor der Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels die Jodakkumulation der SD zu messen und schon am ersten Tage nach der Injektion des KM einen erneuten Speichertest durchzuführen.

Halnan et al. ⁴²⁾ hatten 1960 gezeigt, dass die Tracerdosis auch oral gegeben werden kann, was eine technische Erleichterung dieses "Kurztestes" bedeutet.

Das Maximum der Jodverteilung im Serum nach oraler Zufuhr ist nach 50-120 Minuten erreicht. ¹⁹⁾

Die Strahlenbelastung wird im Vergleich mit der üblichen ¹³¹J-Technik um 1 bis 2 Grössenordnungen geringer angegeben ^{42,123)}.

Zur Herstellung eines für die Praxis brauchbaren Reservoirs für das kurzlebige ¹³²J wird nach Stang et al. ¹¹¹⁾ das bei der Kernspaltung entstehende ¹³²Te (Halbwertszeit 3,2 Tage) an eine Aluminiumoxydsäule adsorbiert, woraus durch Auswaschen mit einer n/100 NH₃-Lösung ¹³²J (Halbwertszeit 2,33 h) gewonnen werden kann. Die wichtigste Verunreinigung des ¹³²Te, abhängig von der Dauer des Neutronenbeschusses, ist ¹³¹Te, welches mit einer Halbwertszeit von 30 h zu ¹³¹J (Halbwertszeit 8,04 d) zerfällt ⁴²⁾.

Aus den unterschiedlichen Halbwertszeiten ergibt sich aber, dass der Anteil des ¹³²J im Vergleich zu der ¹³¹J-Konzentration einige Stunden nach vorausgehender Abtrennung so gross ist, dass die ¹³¹J-Menge praktisch vernachlässigt werden kann. Durch tägliche Abtrennung wurde die Verunreinigung an ¹³¹J in kleinen Grenzen (unter 1 %) gehalten. Im Gegensatz zu Feine ²³⁾ nahm ich die Abtrennung des ¹³²J mit aqua dest. vor. Die Durchtropfgeschwindigkeit lag in der Grössenordnung 1 ml/Minute. Die Lösung wurde in ein Becherglas aufgefangen, in welches vorher etwa 0,01 mg ¹²⁷J zur Herabsetzung der Wandhaftung der relativ kleinen Isotopenmenge (etwa 10⁻⁸ mg) eingebracht worden war. Freedberg et al. ²⁸⁾ halten jedoch auf Grund ihrer Versuche die Adsorption des trägerfreien Jod am Glas für nicht signifikant.

Wir bezogen die Aluminium-Oxydsäulen mit einer Aktivität von 5 mC ^{132}Te aus dem Radiochemical Centre Amersham, England.

Als Messapparatur wurde ein Szintillationszähler mit einem Kristallvolumen von 3 Zoll Durchmesser und 2 Zoll Höhe, ausgerüstet mit einem Einkanaldiskriminator, verwendet (Fabrikat "Magnascanner" der Firma Picker Intern. Corp.). Als Impulszählgerät diente ein Apparat der Firma Friesseke & Hoepfner, Erlangen.

Der hohe γ -Anteil der vom ^{132}J emittierten Strahlung kann besonders gut mit einem Szintillationszähler nachgewiesen werden ¹⁰³⁾. Wegen seines hohen Absorptionskoeffizienten für γ -Strahlung eignet sich hierzu besonders ein NaJ-Kristall (85 Gew.-% Jod), dessen hohe Ansprechwahrscheinlichkeit ausserdem ein grosses Auflösungsvermögen ergibt. Die Totzeit unserer Apparatur beträgt etwa $2 \cdot 10^{-5}$ sec.. Die in das NaJ gelangten γ -Quanten bewirken durch lokal stattfindende "Anregung" des Kristalls zur Lumineszenz kurzdauernde Lichtblitze, welche zur Elektronenemission einer Photokathode führen. Ein nachgeschalteter Sekundärelektronenvervielfacher verstärkt den Photostrom etwa um den Faktor 10^6 .

Die Einstellung einer bestimmten Diskriminatorspannung und die Wahl einer bestimmten Kanallage und Kanalbreite gestatten es, ein für die jeweilige Messung eines bestimmten Isotops günstiges Verhältnis Präparatimpulse/Störimpulse (Thermisches Rauschen u.a.) zu erreichen. So konnte mit dem verwendeten Gerät sowohl für ^{132}J als auch für ^{131}J der messtechnisch optimale Spektralbereich dieser Isotope erfasst werden. Streustrahlung und Strahlung aus Verunreinigungen mit anderen Isotopen (z.B. ^{131}J) wurden dadurch maximal unterdrückt.

Die Messentfernung, die mindestens 15 cm betragen muss, damit die Energieverteilungskurven annähernd abstandsunabhängig sind, d.h. die Strahlungsquelle als punktförmig angesehen werden kann ⁶⁴⁾, betrug bei den Versuchen 40 cm.

Die erhaltenen Impulzzahlen wurden von einem Zählwerk automatisch pro beliebig einstellbare Zeiteinheit registriert.

Der sogenannte Nulleffekt, das ist diejenige Impulzzahl, die gemessen wird, wenn bei Betriebsbedingungen im Bereich des später verwendeten Messabstandes kein strahlendes Material

vorhanden ist, betrug etwa 100 Impulse/Minute. Die Präparat-Aktivität der ^{132}J -Strahlung lag etwa bei 10.000 Brutto-Impulsen pro Dosis und Minute. Da die Genauigkeit einer Messung abhängig von der Zahl der registrierten Impulse ist, haben die beiden oben angegebenen Impulszahlen unterschiedliche statistische Fehler ^{45, 103}). Damit das Messergebnis Brutto-Impulse minus Nullwert-Impulse gleich Netto-Impulse für einen vorgegebenen Fehler ein Fehlerminimum erreicht, muss bis zu einer gewissen Grenze die Messzeit für den Nullwert verlängert werden. Es gilt:

$$M = \left[\frac{N_1}{(t_1)^2} + \frac{N_0}{(t_0)^2} \right]^{1/2}$$

M = mittlerer statistischer Fehler des Messergebnisses

N_1 = Brutto-Impulszahl pro Dosis

N_0 = Impulszahl des Nulleffektes

t_1 = Messzeit in Minuten für Brutto-Impulse

t_0 = Messzeit in Minuten für Nulleffekt.

Misst man den Nulleffekt 10 Minuten, so ergibt sich nach unseren Versuchsbedingungen:

$$\begin{aligned} M &= \left(\frac{10000}{1} + \frac{1000}{100} \right)^{1/2} \\ &= (10000 + 10)^{1/2} = 100 \text{ (1\%)} \end{aligned}$$

Wie die obige Rechnung zeigt, kann eine weitere Messzeitverlängerung für den Nulleffekt den mittleren statistischen Fehler nicht weiter senken, der Fehler wird sogar praktisch ansteigen.

Da die Differenz von N_1 zu N_0 relativ gross ist, wirkt sich N_0 nur sehr gering auf das Messergebnis aus und kann daher zur Berechnung von M vernachlässigt werden.

In einem Vorversuch wurde an Hand eines Hals-Schilddrüsen-Phantoms aus Paraffin, Wasser und Plexiglas der Anteil der für

^{132}J charakteristischen Rückstreuung bestimmt. Aus technischen Gründen wurde auf das Anbringen eines die Streustrahlung absorbierenden Pb-Filters verzichtet und dafür ein Korrekturfaktor eingeführt. (Für ^{132}J : $K_{F132} = 0,05$).

Die dem Patienten oral gegebene Dosis betrug durchschnittlich etwa $0,005\text{--}0,006\text{ mC } ^{132}\text{J}$ in 50 ml aqua dest.. Die Lösung befand sich in einem Becherglas, in welches vorher aus schon genannten Gründen $0,01\text{ mg } ^{127}\text{J}$ gebracht worden war.

Nach zwei Stunden wurde die Aktivität über der SD in 40 cm Abstand gemessen. Unter Berücksichtigung des Zerfallsfaktors (Z) für ^{132}J , des Nulleffektes (N_0), der im Becherglas verbliebenen Bruttoestimpulse (N_R) und des Korrekturfaktors K_{F132} errechnete sich der 2 h-SD-Speicherwert in % der verabfolgten Dosis ($= \text{SD}_{132}$). Zur Berechnung von SD_{132} liegen folgende Grössen vor:

Bruttoimpulse/Dosis und Minute	$N_1 \pm 1\%$
Bruttoimpulse/Patient und Minute	$N_2 \pm 1\%$
Nulleffektimpulse/Minute	$N_0 \pm 1\%$
Bruttoestimpulse/Minute	$N_R \pm 10\%$
Zerfallsfaktor	$Z \pm 1\%$
Korrekturfaktor	$K_{F132} = 0,05$

Da N_R nur eine Minute gemessen wird und in der Grössenordnung des Nulleffektes liegt, ergibt sich aus früher Gesagtem sein mittlerer relativer Fehler zu 10 %, der jedoch nur unwesentlich in die Rechnung eingeht. Der Fehler des Zerfallsfaktors ist indirekt von der Ungenauigkeit der Zeitmessung abhängig.

Aus den aufgeführten Grössen ergibt sich SD_{132} wie folgt:

$$\text{SD}_{132} = \frac{(N_1 \pm 1\%) - (N_R \pm 10\%) }{[(N_2 \pm 1\%) - (N_0 \pm 1\%)] \cdot (Z \pm 1\%)} \cdot (1 + K_{F132})$$

Der mittlere relative Fehler von SD_{132} errechnet sich daraus zu etwa 1,7 %.

Alle übrigen zufälligen Fehler (z.B. Messabstandsänderungen durch Bewegungen des Patienten während der Messung usw.) sind schwer zu erfassen, aber vernachlässigbar klein. Da die verabreichte Isotopenmenge sehr gering ist (Grössenordnung etwa 10^{-8} mg), wird die Resorption im Magen-Darmkanal so gut wie vollständig sein.

Der Gesamtfehler dürfte auf etwa 2 % zu veranschlagen sein.

Beim Vergleich mehrerer SD_{132} -Werte an einem Patienten spielt jedoch nicht nur der obengenannte Fehler eine Rolle, sondern auch eine gewisse physiologische Schwankung der SD-Funktion, die im Einzelfall nicht erfasst werden kann, sondern allenfalls durch grössere statistische Erhebungen annähernd bestimmbar ist. Goolden et al. ³⁵⁾ geben bei 17 Versuchspersonen, die viermal wöchentlich gemessen wurden, eine Standardabweichung von 14,4 % an. Auf Grund der Versuchsergebnisse schätze ich diese physiologische Schwankung etwas geringer ein.

In den folgenden Untersuchungen wurde versucht, in minimal möglichen Zeitintervallen vor und nach der KM-Verabreichung SD-Speichermessungen durchzuführen, um die Wahrscheinlichkeit einer möglichen physiologischen Funktionsschwankung zu verringern. Trotz allem dürfte die Fehlerbreite der in den Tabellen aufgeführten SD_{132} -Werte etwa 10 % betragen.

4. Die Reinigung der Röntgenkontrastmittel von Jodidbeimengungen mittels Ionenaustauscher

a) Vorbemerkungen

Aus einer Elektrolytlösung, die bestimmte Kationen oder Anionen enthält, kann man diese entfernen, indem man sie gegen ladungsgleiche Ionen austauscht, ohne dass dadurch das Ladungsgleichgewicht der Lösung gestört wird.

Dieses Prinzip lässt sich beim Durchfluss des Elektrolyten durch einen Ionenaustauscher verwirklichen, der eine meist auf Kunstharzbasis beruhende räumliche Gerüststruktur besitzt, welche eine negative oder positive Überschussladung trägt, die durch zwischen den räumlich angeordneten Maschen befindliche sogenannte Gegenionen kompensiert wird. Aus der Elektrolytlösung wandern nun Ionen gleichen Vorzeichens durch Diffusionsvorgänge ein, so dass ein im übrigen noch von der Konzentration des Elektrolyten, der Stärke der elektrischen Kräfte auf der Gerüststruktur und zusätzlich vorhandener Co-Ionen bestimmtes Ionenaustauschergleichgewicht erreicht wird (Helfferich ⁴⁶⁾). Richtet man die Versuchsbedingungen so ein, dass der Elektrolyt durch den Ionenaustauscher einen Weg zurücklegen muss, so werden immer mehr Gegenionen durch Ionen gleicher

Ladung aus dem Elektrolyten ersetzt, bis schliesslich die maximal mögliche Menge der Gegenionen sich in der Elektrolytlösung befindet, d.h. die Austauschkapazität erschöpft ist oder aber ausreicht, um die minimal mögliche Zahl von Elektrolytionen in der Lösung zu erreichen. Macht man also die Austauschstrecke genügend lang, so lassen sich bestimmte Ionen fast vollständig aus einer vorgegebenen Lösung entfernen bzw. durch Gegenionen ersetzen.

Nach diesem Prinzip wird beispielsweise die Trennung von Jodid aus einer Lösung, welche organisch gebundenes Jod enthält, zum Zwecke einer quantitativen PBI-Bestimmung vorgenommen. In unserem Labor wurde dies mit dem Anionenaustauscher "Ioresin"^{x)} durchgeführt. "Ioresin" ist besonders zum Austausch von Jodid-Ionen geeignet. Als Gegenionen wandern Chlor-Ionen in die Lösung.

Für meine Versuche hat sich dieser Anionenaustauscher als brauchbar erwiesen, aus Kontrastmittel-Lösungen etwa vorhandene Jodidbeimengungen zu entfernen. Mit diesen Experimenten sollte eine der Theorien der Kontrastmittelwirkung auf die SD geprüft werden, welche besagt, dass der SD-blockierende Effekt durch Jodidbeimengungen der KM-Lösung hervorgerufen wird.

b) Methodik

1. Versuchsreihe

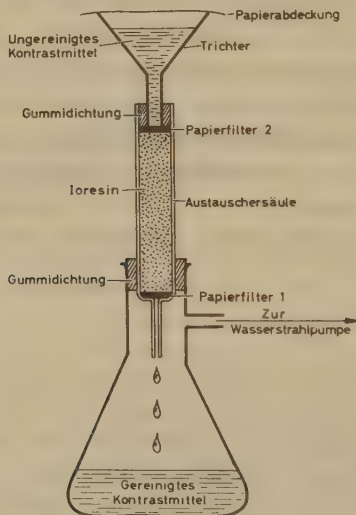
In einem Erlenmeierkolben wurden 76%ige Urografinlösung (aus dem unter Abschnitt D 2 verwendeten Bestand) mit "Ioresin", welches vorher mit physiologischer NaCl-Lösung und anschliessend mit destilliertem Wasser gewaschen worden war, im Verhältnis 20 : 1 geschüttelt, filtriert und dann in verschraubbare 20-ml-Gläschen abgefüllt, um bei 120° im strömendem Wasserdampf 10 Minuten sterilisiert zu werden.^{xx)} Je 20 ml dieses gereinigten Urografin 76% wurde Patienten intravenös verabreicht. 24 h vor und 24 h nach der Injektion wurden die SD₁₃₂-Werte bestimmt.

x) Firma Abbott

xx) An dieser Stelle möchte ich Herrn Chefapotheker Dr. Bürger, Krankenhaus Westend, für seine Unterstützung danken.

2. Versuchsreihe

Abbildung 3 zeigt die Versuchsanordnung. Das KM wird in einen Trichter eingefüllt und durchfliesst eine 5 cm lange Ioresin-Austauschersäule von 1 cm² Querschnitt. Eine nachgeschaltete Wasserstrahlpumpe regelt die Durchflussgeschwindigkeit. Papierfilter 2 ist notwendig, da das spezifische Gewicht des KM grösser ist als das des Austauschers. Nach dem Durchlauf wurde das KM nochmals in ein anderes System gleicher Bauart eingefüllt, so dass die Austauscherwegstrecke auf 10 cm verlängert wurde. Die Wasserstrahlpumpe war wegen der hohen Viskosität der KM notwendig, die Durchlaufzeit sollte einen bestimmten Wert nicht überschreiten.



Versuchsanordnung zur Reinigung
von Biligradin und Urogratin durch
eine Austauschersäule

Abb. 3

Zunächst steigt die Austauschkapazität mit der Verweildauer der Lösung in der Austauschersäule bis zu einem Maximum an, fällt dann aber wieder ab, denn die Diffusionsgeschwindig-

keit längs der Austauschersäule ist dann grösser als die Durchflussgeschwindigkeit.

Die Durchlaufzeit wurde auf 10 Minuten pro Säule festgelegt. Vor Einfüllen der KM wurde das System mit physiologischer NaCl-Lösung und mit destilliertem Wasser durchgespült. Nach der Reinigung der KM erfolgte ihre weitere Behandlung nach der in Versuchsreihe 1 beschriebenen Weise.

Nach dieser Methode wurde Urografin 76 %, Biligrafin 30 % und Biligrafin 50 % behandelt und einzelnen Patienten in einer Menge von je 20 ml i.v. injiziert. 24 h vor und 24 h nach der Injektion wurden die SD_{132} -Werte bestimmt.

Alle KM stammen aus dem unter Abschnitt D 2 verwendeten Bestand.

3. Versuchsreihe

In einem weiteren Experiment sollte die Austauschkapazität nach den in Versuchsreihe 2 gegebenen Bedingungen grössenordnungsmässig bestimmt werden, um eine Aussage darüber zu machen, wie hoch die maximal mögliche Menge der theoretischen Jodverunreinigung des KM sein könnte, ohne dass die Austauschkapazität erschöpft ist.

Tab. 4: Grössenordnungsmässige Bestimmung der Austauschkapazität pro 1 ml "Joresin"

Jodmenge in g pro 25 ml KJ- Lösung	Netto-Impulse pro Minute			(1) + (2)
	in der mit ^{132}J mar- kierten KJ-Lösung	im Filtrat (1)	in der Aus- tauscher- säule (2)	
0,01	6941	0	6932	6932
0,1	6987	0	6974	6974
1,0	7051	2141	4869	7010
10,0	6837	5529	1291	6820

Nach Herstellung von 4 Kaliumjodidlösungen in steigender Verdünnung aus einer frisch bereiteten Stammlösung wurden diese

mit jeweils 0,001 mC trägerfreiem ^{131}J markiert und nach 10 Minuten ihre Nettoaktivitäten bestimmt. Nach Durchfluss durch 4 Austauschersäulen (Abb. 3) wurden die Nettoimpulswerte des Filtrates und der Austauschersäulen gemessen. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 eingetragen.

Die Versuchswerte zeigen, dass die Austauschkapazität ausreicht, um eine Lösung der Konzentration 0,1 g $\text{J}^-/25$ ml vollständig von Jodid zu klären. Aus Sicherheitsgründen wurde in Versuchsreihe 2 eine doppelte Reinigung der KM vorgenommen, so dass theoretisch die Verunreinigung der KM an Jodid noch höher hätte liegen können. Die tatsächliche Jodidbeimengung wird jedoch um mehrere Größenordnungen geringer angegeben ⁵⁴⁾.

Als Messapparatur diente ein Szintillationszähler mit einem NaJ-Kristallvolumen von 1 Zoll Durchmesser und 1 Zoll Höhe, und ein Zählgerät der Firma Fricke & Hoepfner. N_0 lag bei einem Messabstand von 50 cm in der Größenordnung 500 Impulse/Minute, t_0 wurde auf 5 Minuten festgelegt (vgl. auch Abschnitt C 3).

Das verwendete ^{131}J lag als isotonische, sterile Na ^{131}J -Lösung in weniger als 0,01 n Thiosulfat vor ^{x)}.

5. Methodik und Messtechnik bei Applikation von gereinigtem und ungereinigtem Röntgenkontrastmittel gleichzeitig mit einer ^{131}J -Tracerdosierung

Aus einer sterilen, trägerfreien Na ^{131}J -Stammlösung hoher Aktivität, wie sie auch zur Bestimmung der Ionenaustauscherkapazität gebraucht worden war, wurde 0,008-0,01 mC ^{131}J abgetrennt, nach den Versuchsbedingungen etwa 0,2 ml Stammlösung.

Diese Menge wurde unter sterilen Kautelen zusammen mit 20 ml KM in eine vorbereitete Ampulle mit Schraubverschluss eingebracht. Unmittelbar nach der Aktivitätsbestimmung dieser Ampulle wurde das so präparierte KM dem Patienten i.v. injiziert. Um die Menge der KM-Lösung nicht zu sehr zu vergrößern, wurde die ^{131}J -Aktivität in möglichst geringem Verteilungsvolumen dem KM zugefügt.

24 h vor der Gabe des präparierten KM wurde bei jedem Patienten eine SD_{132} -Bestimmung durchgeführt.

x) Firma Bayer AG.

Als Messapparatur diente der schon bei der SD_{132} -Bestimmung verwendete Szintillationszähler "Magnascanner" und das angegebene Zählgerät. Nach Auswahl des messtechnisch maximal günstigen Spektralbereiches für das ^{131}J -Isotop lag der Nulleffekt bei durchschnittlich 200 Impulsen pro Minute. Aus schon diskutierten Gründen wurde t_0 auf 10 Minuten festgesetzt. Die Impulszahl pro Dosis und Minute betrug bei einem vorgegebenen Meßabstand von 40 cm durchschnittlich 20.000.

Die charakteristische Rückstreuung wurde wie für das Isotop ^{132}J an einem Hals-Schilddrüsen-Modell aus Paraffin, Wasser und Plexiglas ermittelt. Der Korrekturfaktor errechnete sich zu $KF_{131} = 0,1$.

Die Berechnung der SD-Speicherung am Patienten erfolgte analog der SD_{132} -Bestimmung (vgl. Abschnitt C 3). N_R war in diesem Falle durch die leere Ampulle, die Injektionsspritze und die Injektionsnadel bestimmt. Der Zerfallsfaktor für ^{131}J ergibt sich aus der Halbwertszeit von 8,04 d. Für die Fehlerkritik gilt das bei der SD_{132} -Bestimmung Gesagte.

In drei Versuchsreihen wurden den Patienten je 20 ml KM Urografin 76%, Urografin 76 % gereinigt und Biligrafin 50 % gereinigt zusammen mit der ^{131}J -Tracerdosis verabreicht. Die verwendeten KM stammen aus dem auch in Abschnitt D 2 verwendeten Bestand. Die Reinigung der KM erfolgte unter der in Abschnitt C 4 b) - 2. Versuchsreihe - beschriebenen Methodik.

2, 24 und 48 h nach Gabe der präparierten KM wurden Aktivitätsmessungen über der SD und dem linken Oberschenkel durchgeführt.

D. Eigene Untersuchungen / Ergebnisse

1. Die Beeinflussung der ^{132}J - (^{131}J -)Speicherfunktion der Schilddrüse durch jodhaltige Medikamente und Röntgenkontrastmittel

Die in der Literatur angegebene Depression der Jodspeicherfunktion der SD durch verschiedene jodhaltige Medikamente und jodhaltige Röntgenkontrastmittel konnte an dem Patientengut der Isotopenabteilung des Strahleninstituts der Freien Universität Berlin vollauf bestätigt werden.

Im folgenden seien in Tabelle 5 und 6 27 Fälle aufgeführt: Patienten, die etwa im Verlaufe eines halben Jahres zur Radio-Jod-Untersuchung in das Strahleninstitut der Freien Universität Berlin überwiesen worden waren.

Alle Patienten zeigten dem klinischen Bild inadäquate, abnorm niedrige Jodspeicherwerte.

Die Aktivitätsmessungen über der SD wurden mittels oral verabreichtem ^{131}J 2-72 h nach Zufuhr der Dosis durchgeführt (LT). Daneben kam der Kurztest mit ^{132}J zur Anwendung (KT). Alle Zahlen in der Tabelle stellen Prozentwerte der verabfolgten Dosis dar.

Die Diagnose konnte, wie die Tabelle zeigt, in den meisten Fällen zum Zeitpunkt des Testes nur klinisch gestellt werden. Nur in wenigen Fällen machten die PBI-Werte eine Beurteilung möglich. In anderen Fällen war die Diagnose nicht zu stellen (o). In jedem Falle zeigte die Anamnese eine vorausgegangene Jod-Medikation oder KM-Verabfolgung. Der zeitliche Abstand bis zum Test war verschieden lang, auch die Zeit der Anwendung der Medikamente. Aus den Tabellen ist zu entnehmen, dass die depressorische Wirkung bis zu 3 Jahren anhielt.

Tab. 5: Eigene Beobachtungen der Beeinflussung der Jodspeicherfunktion der SD durch jodhaltige Medikamente und KM

Patient u. Alter	Medikament oder KM	Ergebnis des Jodspeicher- tests	Diagnose
U.Ch. 47	Endojodin bis vor 4 W	KT: 8,2 %	o
D.K. 53	Endovioform	LT: 8,2 % (2h) 4,8 % (24h) 5,0 % (48h)	Euthyreose
W.H. 37	Kal.jodat. vor 1/2 J	KT: 10,8 %	o
B.H. 70	Kal.jodat. bis vor 8 W	KT: 9,4 %	o
F.H. 22	Kal.jodat. vor 1 W 3 d 2x1 Essl./d	KT: 9,0 %	o
S.M. 58	Jod-Calcium- Diuretin	LT: 6,0 % (4h) 4,7 % (24h) 5,2 % (48h)	o
K.I. 28	Jodpinselung am Finger vor 2-3 W	LT: 5,7 % (4h) 3,1 % (24h)	kompensierte Hyperplasie
M.E. 61	Jodanstrich	LT: 8,4 % (4h) 10,2 % (24h) 9,5 % (48h) (nach 3 Wochen) LT: 8,8 % (2h) 10,2 % (24h) 10,2 % (48h) (nach 1 Monat)	o
L.I. 40	Lugol'sche Lösg. bis vor 1 W 1 Tropf./d	LT: 15,7 % (4h) 26,7 % (24h) 26,9 % (48h)	o
B.A. 39	Dijodtyrosin bis vor 4 W	LT: 11,2 % (2h) 21,0 % (24h) 21,2 % (48h)	kompensierte Hyperplasie

=====

Tab. 6: Eigene Beobachtungen der Beeinflussung der Jodspeicherfunktion der SD durch jodhaltige Medikamente und KM - Fortsetzung -

Patient u. Alter	Medikament oder KM	Ergebnis des Jodspeicher- tests	Diagnose
B.B. 41	Teridax vor 1 d	LT: 10,5 % (4h) 2,6 % (24h) 0,4 % (48h)	Euthyreose
J.O. 57	Teridax vor 3 W	KT: 16,7 % LT: 11,7 % (2h) 30,2 % (24h) 32,0 % (48h)	Euthyreose
B.Ch. 55	Biligradin vor 3 d	KT: 12,3 %	Euthyreose
D.B. 55	Biligradin vor 8 Monaten	LT: 13,8 % (4h) 27,6 % (24h) 30,0 % (48h)	Euthyreose
L.M. 58	Biligradin vor 3 Jahren	LT: 19,0 % (2h) 24,0 % (4h) 46,3 % (24h) 44,6 % (48h)	Euthyreose
M.H. 41	Biligradin	KT: 15,2 % (nach 6 W) KT: 22,0 % (nach 10 W)	Euthyreose
B.U. 34	Biligradin vor 3 Monaten	LT: 12,8 % (4h) 30,1 % (24h) 31,5 % (48h)	Euthyreose
J.I. 41	Biligradin vor 4 Monaten	KT: 16,6 %	o
R.M. 61	Biligradin vor 1 d	LT: 10,1 % (2h) 11,5 % (24h) 0,0 % (72h)	Euthyreose
H.G. 58	Biligradin vor 2 1/2 W	KT: 6,8 %	Euthyreose
S.A. 61	Urogratin vor 16 d	KT: 9,0 %	Euthyreose
H.E. 54	Urogratin vor 1 Jahr	KT: 17,1 %	Euthyreose
A.G. 29	Urogratin vor 14 d	KT: 42,3 %	Hyperthyreose
S.W. 58	Urogratin vor 3 W	LT: 23,5 % (2h) 41,3 % (24h) 38,4 % (48h)	limitierte Überfunktion

=====

2. Experimentelle Prüfung des Schilddrüsen-blockierenden Effektes von 76%iger Urografinlösung und 30%iger Biligrafinlösung mittels ^{132}J

Nach der beschriebenen Technik mit ^{132}J wurde die SD_{132} -Depression nach Verabreichung von Nieren- und Gallenkontrastmitteln an 25 Patienten überprüft. (Aus dem Krankengut interner und chirurgischer Stationen der Universitätsklinik im Krankenhaus Westend.) Es handelt sich um klinisch euthyreote Patienten, die zur Zeit keine den Schilddrüsenstoffwechsel beeinflussenden Medikamente verabreicht bekamen und lediglich einer röntgenologischen Untersuchung der Gallen- bzw. Harnwege mit den jodhaltigen Kontrastmitteln Biligradin 30 % und Urogradin 76 % unterzogen wurden.

In den meisten Fällen wurde 24 h vor der Injektion des KM ein ^{132}J -Kurztest vorgenommen (SD_{132} -Ausgangswert). 24 h nach der KM-Gabe führte ich eine erneute 2-h-Speichermessung durch. Mittels ^{132}J -Speichermessungen an den folgenden Tagen wurde versucht, die Zeitdauer der SD-Beeinflussung zu erfassen. Aus therapeutischen Gründen konnte jedoch in der weiteren Beobachtungszeit oft nicht auf Medikamente, die spätere Speichermessungen verfälschten, verzichtet werden, so dass nur eine beschränkte Anzahl von Patienten ausgewertet werden konnte. In den Tabellen 7 und 8 sind nur diese Fälle aufgenommen.

In Tab. 7 sind die Radiojod-Aufnahmewerte von 12 Patienten 24 h vor und 24 h bis 13 Wochen nach der Injektion von je 20 ml Urogradin 76 % aufgezeichnet. Tab. 8 zeigt die SD_{132} -Werte von 13 Patienten 24 h vor und bis zu 13 Wochen nach der Verabreichung von 20 ml einer 30%igen Biligradinlösung.

Alle Patienten zeigen im Vergleich zu den 24 h vor der KM-Injektion gefundenen SD_{132} -Werten eine hochgradige Verringerung ihrer Radiojod-Aufnahme um etwa 50 % der Ausgangswerte (vgl. auch Abb. 4 in der Diskussion). In der 13 Wochen dauernden Beobachtungszeit konnte eine im Einzelfall verschieden stark ausgeprägtes Ansteigen der Radiojodaufnahme beobachtet werden.

Beide Tabellen zeigen neben den SD_{132} -Werten die auf die Ausgangswerte normierten Prozentzahlen.

3. Schilddrüsen-Speicheruntersuchungen vor und nach intraarteriell oder intravenös verabfolgter 60%iger und 76%iger Urografinlösung

8 Patienten der Neurochirurgisch-Neurologischen Universitäts-Klinik und Poliklinik im Krankenhaus Westend, welche aus diagnostischen Gründen einer beiderseitigen Carotisangiographie mit 2x8 ml 60%iger Urografinlösung unterzogen wurden, konnten gleichfalls für Untersuchungen gewonnen werden. Es wurde bei der intraarteriellen KM-Injektion auf eine Joddesinfektion verzichtet, da diese, wie schon in Tab. 5 festgestellt, eine grobe Verfälschung der Messergebnisse zur Folge haben würde.^{x)}

24 h vor und 24 h nach der Injektion wurden die SD₁₃₂-Werte bestimmt.

Im Gegensatz zu den in Tab. 7 beschriebenen Ergebnissen zeigte sich bei keinem dieser Patienten eine Depression der SD₁₃₂-Werte (Tab. 9). Bei 2 Patienten (J.H. und M.E.) wurde nach 4 bzw. 5 Tagen eine erneute Messung durchgeführt. Es fanden sich auch hierbei völlig unveränderte Speicherwerte.

Tab. 9: Urografin 60 % intraarteriell

Patient	verabreichte Menge (ml)	2 h ¹³² J-SD-Speicherung in % d.Dosis (SD ₁₃₂)	
		24 h v.d.Injekt.	24 h n.d.Injekt.
H.W.	2 x 8	13,6	12,2
G.O.	2 x 8	24,7	25,1
B.R.	2 x 8	13,9	13,7
Schw.J.	2 x 8	24,3	23,1
J.H.	2 x 8	32,9	35,4 5d nach Inj. 30,6
S.M.	2 x 8	18,0	16,8
M.E.	2 x 8	18,5	19,9 4d n.Inj. 20,7
Sch.K.	2 x 8	29,8	28,8
Mittelwert		22,0	20,6
normierter Mittelwert		100%	94,7%

x) An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof.Dr. Stender und Herrn Dr. Wende für die bereitwillige Überlassung der Patienten danken.

In einer weiteren Versuchsreihe (Tab. 10) wurden 4 Patienten anlässlich einer Carotisangiographie neben 8 ml 60%igen Urografins auch 8 ml 76%iges Urografen injiziert, welches aus dem unter Abschnitt D 2 verwendeten Bestand entnommen worden war. Im Hinblick auf mögliche cerebrale Schäden konnten nur 8 ml dieses 76%igen KM verwendet werden. Nur in einem Fall (Patientin W.J.) handelte es sich um eine Nieren-Angiographie mit 30 ml 76%iger Urografenlösung. In allen 5 Fällen trat eine deutliche Minderung der Radiojodaufnahmewerte 24 h nach der Injektion der beiden KM ein.

Tab. 10: Urografen 76 % + Urografen 60 % intraarteriell

Patient	verabreichte Menge (ml) Urografen		2 h ¹³² J-SD-Speicherung in % d.Dosis (SD ₁₃₂)	
	60%	76%	24 h v.d.Injekt.	24 h n.d.Injekt.
H.G.	8	8	31,4	19,2
K.R.	6	10	26,5	18,7
R.S.	8	8	24,6	13,4
M.W.	8	8	41,1	26,4
W.J.		30	17,6	10,8
Mittelwert			28,2	17,7
normierter Mittelwert			100%	62,8%

Aus einem anderen als für die obengenannten Arteriographien verwendeten Lagerbestand wurde Urografen 60 % (Nr. 1060345) 7 Patienten intravenös verabreicht, um ein etwaiges unterschiedliches Verhalten des 60%igen Urografen im Vergleich zur intraarteriellen Applikation zu prüfen.

Die klinisch euthyreoten Patienten in relativ gutem Allgemeinzustand stammen aus dem Krankengut der Station im Strahleninstitut der Freien Universität Berlin.

Die Messergebnisse sind in Tab. 11 verzeichnet. Eine deutliche Depression der SD₁₃₂-Werte post injectionem ist in allen Fällen zu erkennen.

In der letzten Versuchsreihe (Tab. 12) wurde das gleiche Urografen 60 % (Nr. 1060345) nunmehr 5 euthyreoten Patienten in-

traarteriell zur Carotisangiographie injiziert. Die 24 h später gemessenen SD_{132} -Werte lassen im Vergleich zu den Ausgangswerten eine deutliche Verminderung erkennen.

Tab. 11: Urografin 60 % (Nr. 1060345) i.v.

Patient	verabreichte Menge (ml)	2 h ^{132}J -SD-Speicherung in % d.Dosis (SD_{132})	
		24 h v.d.Injekt.	24 h n.d.Injekt.
Sch.W.	20	19,3	6,6
P.P.	20	33,6	21,2
E.H.	20	21,7	8,4
F.F.	20	11,9	9,0
Sch.A.	20	10,5	7,5
M.O.	18	18,9	10,0
G.O.	20	31,3	17,2
Mittelwert		21,0	10,0
normierter Mittelwert		100%	47,6%
=====			

Tab. 12: Urografin 60 % (Nr. 1060345) intraarteriell

Patient	verabreichte Menge (ml)	2 h ^{132}J -SD-Speicherung in % d.Dosis (SD_{132})	
		24 h v.d.Injekt.	24 h n.d.Injekt.
K.	2 x 8	15,1	6,0
I.	2 x 8	27,3	16,8
K.Ch.	2 x 8	14,8	11,2
D.KH.	2 x 8	60,8	44,6
D.F.	2 x 8	36,0	11,1
Mittelwert		30,8	17,94
normierter Mittelwert		100%	58,8%
=====			

Tab. 10-12 zeigen, dass Urografinlösungen sowohl in der Konzentration von 60 % als auch von 76 % die Radiojodaufnahme der SD hemmen, gleichgültig, ob ihre Applikation intravenös oder intraarteriell erfolgt. Die mit allen übrigen Ergebnissen nicht übereinstimmenden Werte aus Tab. 9 gaben zu den im Abschnitt D 5 beschriebenen Untersuchungen mit gereinigtem KM Anlass.

In den Tab. 9-12 sind neben den Mittelwerten auch die auf letztere bezogenen normierten Mittelwerte verzeichnet, so dass ein Vergleich zwischen allen Versuchsreihen erleichtert wird (s. auch Tab. 20 in der Diskussion).

4. Der Einfluss der jodfreien Analoga des Urografin ("SH 9789")^{x)} und des Biligradin ("SH 647")^{x)} auf die Schilddrüsen-Speicherfunktion, geprüft mit ¹³²J

Die schon im Tierversuch bewiesene Wirkung ¹⁰⁹⁾ des jodfreien Analogons des Biligradin bzw. des Urografin auf die Jodspeicherfunktion der SD habe ich am Menschen überprüft. Zu diesen Versuchen wurden 6 euthyreote Patienten aus dem Krankengut des Strahleninstituts der Freien Universität herangezogen.

In 3 Fällen wurden je 20 ml einer 4,4 %igen Methylglukaminsalzlösung der 3,5-Diacetyl-amino-Benzoesäure intravenös appliziert. Diese Substanz "SH 9789" ist einer bei der i.v.-Pyelographie benutzten 76%igen Urografinlösung äquivalent. Die Injektion wurde langsam, etwa 5 Minuten dauernd, vorgenommen. Zwischenfälle traten nicht auf.

Das jodfreie Analogon einer 30%igen Biligradinlösung ("SH 647") stellt das Methylglukaminsalz einer 7,5%igen Adipinsäure-di-3-carboxyanilid dar, welches trotz langsamer Injektion Übelkeit hervorrief, so dass bei allen 3 Patienten die Injektion abgebrochen wurde. Nachwirkungen sind jedoch in keinem Falle aufgetreten. Die in Tabelle 13 enthaltenen SD₁₃₂-Werte, gewonnen 24 h vor und 24 h nach der Injektion der jodfreien Analoga, zeigen keine signifikante Änderung.

^{x)} Die Substanzen stellte dankenswerterweise die Firma Schering AG, Berlin, zur Verfügung.

Tab. 13: "SH 647" und "SH 9789"^xi.v.

Patient	verabreichte Menge (ml)	2 h ¹³² J-SD-Speicherung in % d.Dosis (SD ₁₃₂)	
		24 h v.d.Injekt.	24 h n.d.Injekt.
K.M.	18	27,2	24,8
B.W.	16	42,5	42,3
B.E.	14	67,1	69,4
F.J.	20 ^x	37,7	33,2
F.G.	20 ^x	39,5	43,2
P.M.	20 ^x	19,6	19,3
Mittelwert		38,9	38,7
normierter Mittelwert		100%	99,4%
=====			

5. Die Beeinflussung der Schilddrüsen-Speicherfunktion durch gereinigtes Urografin und gereinigtes Biligradin

Von den paradox erscheinenden Messwerten der Tabelle 9 ausgehend, scheint eine Theorie, wie sie übrigens schon von Oeser ⁸²⁾ 1951 ausgesprochen wurde, nicht unberechtigt, dass eine Verunreinigung der KM durch anorganisches Jodid vorliege, welches, wie schon anfangs beschrieben, die Jodaufnahmefunktion der SD blockiert.

In den folgenden Experimenten wurde diese Theorie einer möglichen Verunreinigung geprüft.

a) Versuchsreihe mit unvollständig gereinigtem Urografin 76% (Nr. 261929)

Je 20 ml des nach der unter Abschnitt C 4 b) - 1. Versuchsreihe - angegebenen Reinigungsmethode behandelten Urografin 76 % (Nr. 261929) wurden 6 euthyreoten Patienten verabreicht, welche einer intravenösen Pyelographie unterzogen werden sollten. Tabelle 14 zeigt die SD₁₃₂-Werte 24 h vor und 24 h nach der KM-Injektion. Es ist eine deutliche, wenn auch nicht so starke Einschränkung der Jodaufnahme zu erkennen (vgl. Tab. 7 und 10-12). Zwischenfälle oder Nachwirkungen traten nicht auf.

Tab. 14: Unvollständig gereinigtes Urografin 76 %
(Nr. 261929) i.v.

Patient	verabreichte Menge (ml)	2 h ¹³² J-SD-Speicherung in % d.Dosis (SD ₁₃₂)	
		24 h v.d.Injekt.	24 h n.d.Injekt.
B.F.	20	16,9	10,3
R.R.	20	31,5	26,5
H.W.	20	27,5	22,6
H.G.	20	21,2	17,7
H.W.	20	27,8	14,7
G.F.	20	17,7	10,9
Mittelwert		23,8	17,2
normierter Mittelwert		100%	72,2%
=====			

b) Versuchsreihe mit vollständig gereinigtem Urografin 76 %
(Nr. 261929), Biligradin 50 % (Nr. 365/L/M) und Biligradin 30 % (Nr. 960609)

Tabelle 15 zeigt an 10 Patienten das Verhalten der SD₁₃₂-Werte 24 h vor und 24 h nach der Injektion von je 20 ml einer 76%igen Urografinlösung (Nr. 261929), welche nach der unter Abschnitt C 4 b) - 2. Versuchsreihe - angegebenen Reinigungsmethodik behandelt worden war. In keinem Fall konnte ein signifikanter Abfall der SD₁₃₂-Werte beobachtet werden.

An weiteren 10 Patienten ist der Effekt von je 20 ml gereinigtem Biligradin 50 % (Nr. 365/L/M) und gereinigtem Biligradin 30 % (Nr. 960609) zu erkennen (Tabelle 16). 24 h vor und 24 h nach der Injektion wurden die SD₁₃₂-Werte bestimmt, die in allen Fällen den gleichen starken Abfall zeigen wie unreinigte KM (vgl. Tab. 8).

Alle 20 Patienten stammen aus dem unter Abschnitt 2 angegebenen Krankengut, auch die verwendeten KM entnahm ich jener Abteilung.

Tab. 15: Vollständig gereinigtes Urografen 76 % (Nr. 261929)
i.v.

Patient	verabreichte Menge (ml)	2 h ¹³² J-SD-Speicherung in % d.Dosis (SD ₁₃₂)	
		24 h v.d.Injekt.	24 h n.d.Injekt.
F.W.	20	9,9	16,2
G.O.	20	10,8	11,4
L.P.	20	10,5	11,7
P.W.	20	42,5	43,9
B.J.	20	27,0	26,6
H.G.	20	22,8	26,1
G.A.	20	27,2	25,4
G.J.	20	24,2	21,7
R.A.	20	23,2	22,6
V.K.	18	13,7	14,8
Mittelwert		21,2	22,0
normierter Mittelwert		100%	108,8%
=====			

Tab. 16: Vollständig gereinigtes Biligrafin 30 % (Nr. 960609), vollständig gereinigtes Biligrafin 50 % (Nr. 365/L/M)^x i.v.

Patient	verabreichte Menge (ml)	2 h ¹³² J-SD-Speicherung in % d.Dosis (SD ₁₃₂)	
		24 h v.d.Injekt.	24 h n.d.Injekt.
M.E.	20	32,7	12,9
Sch.J.	20	32,8	8,4
S.U.	20	46,2	17,2
E.A.	20	18,6	5,1
S.H.	20	30,3	11,6
Sch.W.	18 ^x	27,2	13,8
T.Ch.	20 ^x	38,2	12,3
L.H.	18 ^x	24,2	15,0
W.J.	18 ^x	33,1	14,6
Sch.R.	19 ^x	46,7	21,9
Mittelwert		33,0	13,3
normierter Mittelwert		100%	40,2%

Die sichere SD-blockierende Wirkung dieser KM wurde im Abschnitt D 2 bewiesen.

In keinem Fall war eine Veränderung des Röntgenkontrastes zu erkennen. Zwischenfälle während der Injektion und spätere Nachwirkungen traten nicht auf. Im Gegensatz zu den in Tab. 7 und 8 aufgeführten Kranken wurde seltener eine leichte Übelkeit während der Injektion angegeben.

6. Die Wirkung von gereinigtem und ungereinigtem Röntgenkontrastmittel gleichzeitig mit einer ¹³¹J-Tracerdosis auf die Schilddrüsen-Speicherfunktion

Um einen Einblick darüber zu gewinnen, wie die Jodspeicherfunktion der SD durch gleichzeitige KM-Verabreichung zusammen mit einer ¹³¹J-Tracerdosis beeinflusst wird, und wie sie sich während einer bestimmten Beobachtungszeit ändert, wurde

nach unter Abschnitt C 5 beschriebener Technik in 3 Versuchsreihen 15 Patienten zusammen mit dem KM intravenös etwa 0,008-0,01 mC ^{131}J gegeben.

1. Versuchsreihe mit ungereinigtem Urografin 76 %

5 Patienten wurde eine nach beschriebener Technik präparierte 76%ige Urografinlösung intravenös verabreicht, nachdem eine 24 h vorausgehende SD_{132} -Bestimmung durchgeführt worden war.

Tabelle 17 und Abbildung 5 zeigen die Messergebnisse 24 h vor und 2, 24 und 48 h nach der Injektion.

Tab. 17: Urografin 76 % + ^{131}J -Tracerdosierung zusammen i.v.

Lfd. Patient Nr.		% d.Dos. über SD(ob.Zahl) u. Oberschenkel(unt.Zahl)			
		^{132}J -SD- Ausgangswert	h nach Injektion d.KM + ^{131}J		
			2	24	48
1	K.F.	21,7	5,5 1,4	5,2 0,5	4,9 0,0
2	S.M.	17,2	10,2 1,1	6,7 0,0	2,3 0,0
3	N.F.	33,2	21,3 1,1	13,4 1,0	12,2 0,0
4	H.E.	35,6	22,4 1,8	20,9 1,0	17,6 0,0
5	W.E.	21,9	13,7 1,2	10,9 0,1	7,6 0,0
normierter Mittelwert		100%	56,4%	44,0%	34,4%

Die ^{131}J -Aktivität über der SD fällt bei allen Patienten stark ab, die Gewebeaktivität liegt nach 48 h im Bereich des Null-effektes. Die 24 h vorausgehende SD_{132} -Bestimmung liegt in allen Fällen höher als der 2-h-Wert der ^{131}J -Aktivität.

2. Versuchsreihe mit gereinigtem Urografin 76 %

Tabelle 18 und Abbildung 6 zeigen die Messergebnisse von 5 Patienten 24 h vor und 2, 24 und 48 h nach der Injektion von gereinigtem Urografin 76 %, welches mit einer ^{131}J -Tracerdosierung versetzt worden war.

Tab. 18: Vollständig gereinigtes Urografin 76 %
+ ^{131}J -Tracerdosis zusammen i.v.

		% d.Dos.über SD(ob.Zahl)u.Oberschenkel(unt.Zahl)			
Lfd. Patient		^{132}J -SD-	h nach Injektion des KM + ^{131}J		
Nr.		Ausgangswert	2	24	48
1	G.H.	44,8	31,9 16,2	33,2 1,6	36,8 0,4
2	B.E.	36,6	23,4 4,3	34,4 0,8	43,9 0,3
3	K.E.	18,0	16,8 1,5	32,0 0,0	33,9 0,0
4	R.A.	14,3	8,7 0,6	18,2 0,0	12,4 0,0
5	K.O.	24,6	14,2 2,2	20,2 0,3	25,7 0,0
Mittelwert		27,7	19,0	27,6	30,6
normierter Mittelwert		100%	68,6%	99,6%	114,7%

Auch hier liegen die 24 h vor der Injektion gewonnenen SD ^{132}J -Werte in allen Fällen höher als die 2-h-Aktivität für ^{131}J .

Im Gegensatz zur 1. Versuchsreihe ist jedoch die ^{131}J -Aktivität über der SD 24 h und 48 h nach der Injektion in allen Fällen angestiegen. Eine ^{131}J -Gewebeaktivität kann nach 48 h nicht mehr nachgewiesen werden.

3. Versuchsreihe mit gereinigtem Biligradin 50 %

Tabelle 19 und Abbildung 7 zeigen die 24 h vor und 2, 24 und 48 h nach der Injektion von gereinigtem, zusammen mit der ^{131}J -Tracerdosis verabreichten Biligradin 50 % gewonnenen Aktivitätsmessungen über SD und Oberschenkel.

Bei allen 5 Patienten liegen die SD ^{132}J -Werte höher als die 2 h post injectionem gefundenen ^{131}J -Aktivitäten. Wie in Versuchsreihe 1 fallen die SD-Speicherwerte laufend ab. Die Gewebeaktivitäten verhalten sich ähnlich.

Tab. 19: Vollständig gereinigtes Biligradin 50 %
+ ^{131}J -Tracerdosierung zusammen i.v.

		% d.Dos.über SD(ob.Zahl)u.Oberschenkel(unt.Zahl)			
Lfd. Patient		^{132}J -SD-	h nach Injektion des KM + ^{131}J		
Nr.		Ausgangswert	2	24	48
1	F.O.	17,2	8,2 0,9	4,1 0,6	4,2 0,0
2	S.P.	20,3	6,9 1,1	4,9 0,5	1,3 0,0
3	K.F.	24,6	15,8 1,5	12,7 0,0	11,6 0,0
4	W.E.	13,1	7,7 1,0	3,6 0,8	1,2 0,0
5	L.E.	29,9	22,0 4,5	9,0 0,0	6,7 0,0
Mittelwert		21,0	12,1	6,4	5,0
normierter Mittelwert		100%	57,6%	30,5%	23,8%

Die klinisch euthyreoten Patienten stammen aus der Station des Strahleninstitutes und aus internen oder chirurgischen Abteilungen der Universitätsklinik im Krankenhaus Westend. Bei der ersten Gruppe lag eine diagnostische Indikation zur Verabreichung von KM nicht vor, die zweite Gruppe stammt von dem unter Abschnitt D 2 angegebenen Krankengut.

In keinem Falle wurde während und nach der KM-Injektion eine schädliche Nebenwirkung beobachtet.

7. Papierchromatographische Untersuchungen der Röntgenkontrastmittel Urogradin und Biligradin

Um die auf Grund obiger Ergebnisse vermutete Jodidverunreinigung der KM nachzuweisen, wurde versucht, das KM papierchromatographisch auf seinen Jodidgehalt zu untersuchen.^{x)}

Es kamen folgende KM zur Untersuchung:

^{x)} An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr. Freyschmidt aus der II. Med. Universitäts-Klinik im Krankenhaus Westend für die Anfertigung der Chromatogramme danken.

Biligradin 30 %

Biligradin 50 %

Urogradin 76 %

Urogradin 60 %

gereinigtes Urogradin 76 % und

Urogradin 76 % und Biligradin 50 %, welche 5 h bei 120° Wasserdampf gehalten worden waren.

Die Laufzeit betrug in allen Fällen 16 h, die Länge der Papierstreifen 24 cm. Die Untersuchungen wurden sowohl in Dioxan (Merck) und Wasser, als auch in sec. Butanol, Ammoniak und Wasser vorgenommen. Die Entwicklung erfolgte mit Ninhydrin, sauer im Sprühverfahren. Anschliessend wurden die Chromatogramme 5 Minuten bei 100° gehalten und dann im Brutschrank getrocknet. Zum Vergleich lief eine Jodidlösung auf einem Parallelpapierstreifen mit.

Bei keinem der verwendeten KM zeigte sich eine Aufspaltung der Front, die auf Jodid schliessen liess. Nach 16 h war die Front etwa 5-10 cm gewandert.

E. Diskussion der Versuchsergebnisse

Ein Vergleich der in den Tabellen 5 + 6 aufgeführten Beobachtungen einer SD-Blockade durch jodhaltige Medikamente und KM mit den in der Einleitung angegebenen Ergebnissen aus dem Schrifttum ergibt volle Übereinstimmung.

Besonders eindrucksvoll zeigt eine einmalige Jodpinselung (Tab. 5), dass relativ geringe Jodmengen den Radiojod-Speichertest der SD zu stören vermögen.

In Tab. 6 sind die Wirkungen verschiedener jodhaltiger Röntgenkontrastmittel beschrieben, welche in Zeitintervallen von einem Tag bis zu drei Jahren vor dem Test den Patienten verabreicht worden waren.

Selbst 8 Monate, in einem Fall sogar 3 Jahre, nach einer Biligrafin-Injektion waren die Radiojod-Aufnahmewerte der SD noch deutlich verringert. Bei 2 Patienten mit Hyperthyreose bzw. limitierter Überfunktion zeigten sich trotz vorausgehender KM-Gabe keine unternormalen Jodspeicherwerte, worauf auch im Schrifttum (s. Einleitung) hingewiesen wird.

Tab. 7 und 8 zeigen an 25 Patienten das Mass des SD-blockierenden Effektes von Urografin 76 % und Biligrafin 30 %.

In einem Fall war vor dem ersten Kurztest etwa 1 ml Biligrafinlösung vorgespritzt worden (Pat. K.E.). Schon diese geringe Menge reichte aus, um die Jodaufnahmefunktion der SD signifikant zu hemmen. Die folgende Gabe der zwanzigfachen Menge erniedrigte den SD_{132} -Wert nur noch wenig. In diesem Falle war nach 9 Wochen der Ausgangswert wieder erreicht.

Vergleicht man die einen Tag nach der KM-Injektion gewonnenen Radiojodspeicherwerte mit den Ausgangswerten, indem man ersters in % der letzteren ausdrückt (Normierung), so ergibt sich für Biligrafin 30 % ein durchschnittlicher Abfall auf 50,9 % und für Urografin 76 % auf 57,3 % des 24 h vor der KM-Injektion gemessenen Ausgangswertes.

Beide Werte liegen unter Berücksichtigung des schon diskutierten mittleren Fehlers und der physiologischen Schwankungsbreite nicht signifikant auseinander. In Abb. 4 sind daher beide Patientengruppen zusammengefasst worden.

Diese Feststellung scheint in Widerspruch zu Ergebnissen von Frischauf et al.²⁹⁾ zu stehen, welche 1961 bei der Untersuchung von Patienten, die Biligrafin bzw. Urografin erhalten hatten, ein unterschiedliches Verhalten der FBI-Werte feststellten, indem die durch Urografin hervorgerufene Erhöhung des eiweissgebundenen Jods schneller wieder zur Norm zurückkehrte als beim Biligrafin.

Aus dem schon beschriebenen unterschiedlichen Verhalten der beiden KM Urografin und Biligrafin in Bezug auf ihre verschiedene Eliminationsgeschwindigkeit aus dem Organismus, ist theoretisch durchaus die Annahme berechtigt, dass die Blockadedauer durch Biligrafin länger anhalten müsste als durch Urografin (vgl. Abschnitt C 2).

So interpretierten auch Frischauf et al. ihre Versuchsergebnisse mit der Hypothese, dass der Biligrafin-Albumin-Komplex stabiler sei als die Urografin-Eiweissbindung.

Wie aber schon in der Einleitung erwähnt, braucht keine Relation zwischen SD-Radiojod-Aufnahmewerten und der Höhe des FBI-Spiegels zu bestehen, so dass nicht unbedingt eine Erhöhung des eiweissgebundenen Jods einer Jodaufnahmeblockade der SD entspricht.

In Abb. 4 sind die bei allen 25 Patienten gemessenen und auf die Ausgangswerte normierten SD_{132} -Werte in halblogarithmischer Darstellung abhängig von der Zeit nach der KM-Injektion verzeichnet. Nur in einem Falle war mit Sicherheit nach 100 Tagen der Ausgangswert wieder erreicht. Die anderen Werte liegen unter der 100-%-Grenze.

Diesem unbestreitbaren Effekt der beiden KM Urografin 76 % und Biligrafin 30 % auf die SD-Funktion stehen die in Tab. 9 aufgeführten Ergebnisse gegenüber.

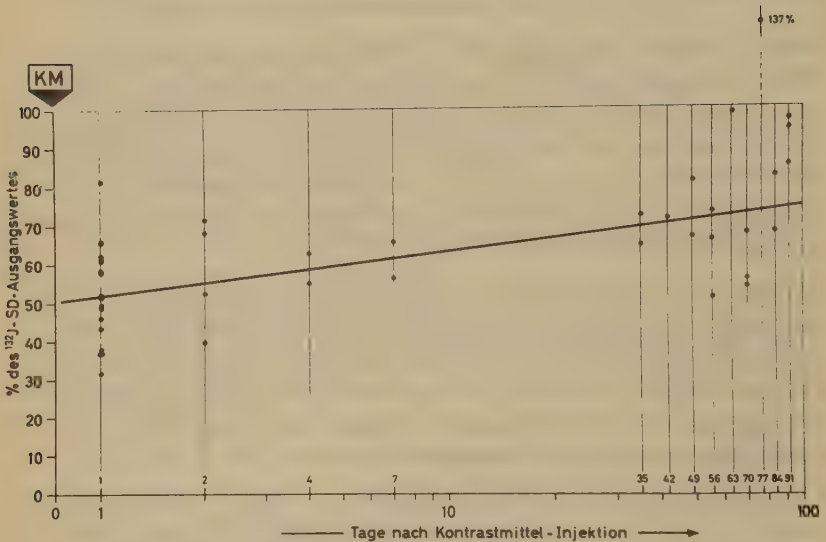


Abb. 4

Es wurde 8 Patienten intraarteriell Urografin 60 % ohne Effekt auf die ^{132}J -Speicherung der SD injiziert. Der mittlere normierte 24-h- SD_{132} -Wert liegt bei 94,7 %. Auch die bei zwei Patienten durchgeführten Kontrollmessungen 4 bzw. 5 Tage nach der KM-Injektion ergaben annähernd gleiche Ergebnisse.

Um auszuschliessen, dass vielleicht eine intraarterielle Injektion von KM ein anderes Ergebnis als die intravenöse Applikation bringt, wurde in einer Versuchsreihe (Tab. 10) Urografin 76 %, dessen Wirkung durch die in Tab. 7 beschriebenen Versuchsergebnisse gesichert war, zusammen mit dem oben verwendeten Urografin 60 % gegeben. Der mittlere normierte 24-h- SD_{132} -Wert lag bei 62,8 %. Damit war bewiesen, dass die intraarterielle und intravenöse Applikation gleichen Effekt haben.

Aus den beiden folgenden Versuchsreihen (Tab. 11 und 12) ist ein eindeutiger depressorischer Effekt von Urografen 60 % (Nr. 1060345) sowohl bei intraarterieller als auch bei intravenöser Injektion zu erkennen.

Es konnte dadurch der Beweis erbracht werden, dass die paradox erscheinenden Versuchsergebnisse aus Tab. 9 ausserdem unabhängig von der KM-Lösungskonzentration sind und daher ausschliesslich durch das in Tab. 9 speziell verwendete KM Urografen 60 % hervorgerufen worden waren.

Diese Tatsache liess die Vermutung aufkommen, dass die SD-blockierende Wirkung der anderen KM-Lösungen gar nicht durch das KM-Molekül oder das im KM-Molekül organisch gebundene Jod, sondern von einer Substanz hervorgerufen wird, welche zusätzlich als Verunreinigung in der KM-Lösung vorhanden ist. In der Einleitung wurde schon an Hand der Literatur die Möglichkeit einer Jodverunreinigung diskutiert. Die Wirkung von anorganischem Jodid auf die SD-Funktion wurde dort ausführlich beschrieben (vgl. Abb. 2). Es scheint aber der Nachweis des durch das Herstellungsverfahren oder durch eine eventuelle Abspaltung aus dem KM-Molekül bedingten Jods in der KM-Lösung wegen seiner geringen Quantität sehr schwierig zu sein, so dass die Untersuchungsergebnisse der genannten Autoren sehr unterschiedlich ausfielen.

Nach den papierchromatographischen Untersuchungsergebnissen konnte kein freies Jodid in der KM-Lösung nachgewiesen werden. Berücksichtigt man jedoch, dass eine Jodmenge von der Grössenordnung 1 mg / 20 ml KM-Lösung ausreicht, um die Jodspeicherfunktion der SD zu hemmen, so wird die tatsächliche, auf dem Chromatogramm aufgetragene Menge noch um den Faktor 100 verringert werden, da nur ein kleiner Teil des gesamten KM-Volumens aufgetragen werden kann, so dass es sich möglicherweise dem Nachweis entzieht.

In den Versuchsreihen mit den durch einen Anionenaustauscher gereinigten KM wurde daher versucht, den klinischen Nachweis der hypothetischen Jodidverunreinigung zu führen. Tab. 14 zeigt den Effekt des unter den Bedingungen der Versuchsreihe 1 gereinigten Urografen 76 % (Nr. 261929) auf die Radio-

jodspeicherung der SD. Der mittlere normierte 24-h-SD₁₃₂-Wert liegt mit 72,2 % höher als die bei ungereinigtem Urografen 76 % erhaltenen Ergebnisse (vgl. Tab. 20).

Tab. 20: Zusammenfassende Darstellung der Wirkungsweise von KM verschiedener Herkunft, Applikationsart, Menge, Konzentration und Reinigungsgrad auf die Jodspeicherfunktion der SD 24 h nach der Injektion

KM	Appli- kations- art	mittl. Menge in ml	Anzahl der Fälle	Versuchs- reihe aus Tabelle	% d.mittl. 132J-SD-Aus- gangswertes
Urografen 76 %	i.v.	20	12	7	57,3
Urografen 60 % (Nr.1060345)	i.a.	16	5	12	58,8
Urografen 60 % (Nr. 1060345)	i.v.	20	7	11	47,6
Urografen 60 % + " " 76 %	i.a.	16	5	10	62,8
Urografen 60 %	i.a.	16	8	9	94,7
Urografen 76 % (Nr.261929) unvollständig gereinigt	i.v.	20	6	14	72,2
Urografen 76 % (Nr.261929) vollständig gereinigt	i.v.	20	10	15	108,8
Biligrafen 30 %	i.v.	20	13	8	50,9
Biligrafen 30 % (Nr.960609)					
Biligrafen 50 % (Nr.365/L/M) bd. gereinigt Versuchsreihe 2	i.v.	20	10	16	40,2
"SH 647"	i.v.	16	3		
"SH 9789"	i.v.	20	3	13	99,4

Tab. 15 zeigt die Versuchsergebnisse des gleichen Urografen 76 % (Nr. 261929), welches einer intensiveren Reinigung (Versuchsreihe 2) unterworfen wurde. Der mittlere normier-

te 24-h-SD₁₃₂-Wert beträgt 108,8 %. Bei keinem der 10 Fälle ist somit eine Radiojodspeicherhemmung der SD zu erkennen. Das Versuchsergebnis entspricht dem Effekt des aus Tab. 9 bekannten Urografen 60 % (vgl. auch Tab. 20).

Beide Versuchsreihen mit Urografen 76 % (Nr. 261929) unterstützen die Jodverunreinigungstheorie der depressorischen KM-Wirkung auf die Jodspeicherfunktion der SD und lassen auch erkennen, dass es sich dabei um ein quantitatives Problem handelt, d.h. je weniger oder je mehr das KM durch anorganisches Jodid verunreinigt ist, desto geringer oder ausgeprägter ist seine SD-blockierende Wirkung.

So erscheint das in Tab. 9 beschriebene Urografen 60 % ausnahmsweise kein freies Jodid enthalten zu haben. Damit würde sich auch erklären lassen, warum Frischauf et al. bei zwei Patienten schon am 3. Tage nach einer Urografen-Injektion normale Jodspeicherwerte der SD feststellten.

Tab. 20 zeigt noch einmal zusammenfassend den Effekt aller verwendeten KM auf die Radiojodspeicherfunktion der SD. Nach Möglichkeit wurde versucht, die Chargen-Nummer der verwendeten Ampullen zu notieren, nachdem die paradoxe Wirkung von Urografen 60 % (Tab. 9) gezeigt hatte, dass innerhalb eines KM-Types keine Identität zu herrschen braucht.

In den letzten Versuchsreihen wurde der Einfluss von KM, die zusammen mit einer Radiojodtestdosis intravenös injiziert worden waren, bis zu 48 h nach der Injektion verfolgt.

In Abb. 5 sind die Versuchsergebnisse von 5 Patienten graphisch dargestellt, welche nach einer 24 h vorausgehenden SD₁₃₂-Bestimmung Urografen 76 % zusammen mit einer ¹³¹J-Tracerdosis i.v. appliziert bekamen.

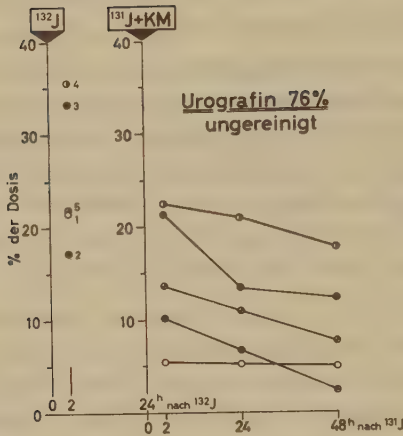


Abb. 5

Die 2-h- ^{131}J -SD-Speicherung zeigt im Vergleich zum ^{132}J -SD-Ausgangswert in allen Fällen eine starke Verringerung auf einen mittleren Wert von 56,4 %. Folgende Messungen zeigen eine ständige Abnahme der Jodspeicherung der SD; 48 h nach der Injektion war der normierte Mittelwert auf 34,4 % gesunken (Tab. 17, Abb. 8). Die zu diesem Zeitpunkt gemessenen Oberschenkelaktivitäten waren gegen Null abgefallen, im Blut oder Gewebe war also kein ^{131}J mehr vorhanden.

In Abb. 6 fällt trotz der Verwendung von gereinigtem Urografin 76 % im Gegensatz zu den in Tab. 15 niedergelegten Ergebnissen ein Abfall der 2-h- ^{131}J -SD-Aufnahme im Vergleich zu den SD_{132} -Ausgangswerten auf.

24 h nach der Injektion sind Radiojodaufnahmewerte jedoch auf einen normierten Mittelwert von 99,6 %, bezogen auf den mittleren SD_{132} -Ausgangswert, angestiegen. Ein weiterer An-

stieg wurde 48 h nach der Injektion mit einer Ausnahme beobachtet. Die Blut- und Gewebeaktivität verhielt sich ausser einem als Messfehler angesehenen Wert wie oben.

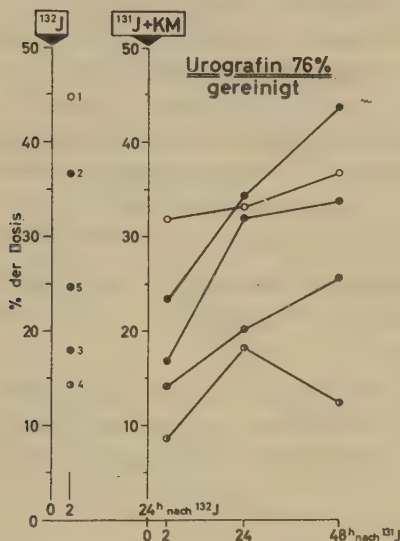


Abb. 6

Vergleicht man die Ergebnisse von Tab. 15 mit denen von Abb. 6 und Tab. 18, so besteht offenbar eine Abhängigkeit zwischen dem Zeitpunkt der Durchführung der Radiojodaufnahmebestimmung der SD nach der Injektion des gereinigten KM und der Höhe der Jodspeicherung der SD. Bis etwa 24 h nach der Applikation des gereinigten KM (was übrigens seiner Eliminationszeit entspricht) ist die Jodaufnahme der SD blockiert. Wird eine gewisse KM-Grenzkonzentration wieder unterschritten, so kann die SD wieder Jod aufnehmen.

So scheinen sich daher die Ergebnisse aus Tab. 15 und Abb. 6 nicht zu widersprechen, und die Wirkung des KM Urografin 76 % auf die SD-Funktion könnte nach den oben diskutierten Ergebnissen mit einer Jodverunreinigung erklärt werden.

Wenn man jedoch die Zeitdauer (Abb. 4) der SD-Blockade von mehr als 100 Tagen berücksichtigt, so lässt sich diese lange Wirkungsdauer nicht ausschliesslich durch eine Jodverunreinigung erklären.

Nimmt man eine maximale Verunreinigung von $0,3 \text{ g J}^-/20 \text{ ml KM-Lösung}$ an (dies entspricht etwa der nach den Versuchsbedingungen gegebenen Ionenaustauschkapazität (Tab. 4)), so kann diese einmalig gegebene Jodmenge nicht einen derartig langen Effekt haben. Die tatsächliche Jodverunreinigung wird wahrscheinlich noch um mehrere Grössenordnungen geringer anzusetzen sein. Junkmann ⁵⁴⁾ nimmt aus der Einschätzung der bei der Herstellung von KM möglichen Fehlerquellen eine maximale Verunreinigung von $1 \text{ mg J}^-/20 \text{ ml KM-Lösung}$ an.

Die Versuchsergebnisse mit gereinigtem Biligratin widersprechen völlig der Jodverunreinigungstheorie der KM-Wirkung auf die SD-Funktion.

Tab. 16 zeigt einen starken Abfall der SD_{132} -Werte trotz der intensiven Reinigung der KM-Lösung von anorganischem Jodid. Tab. 19 und Abb. 7 zeigen den Speicherabfall besonders deut-

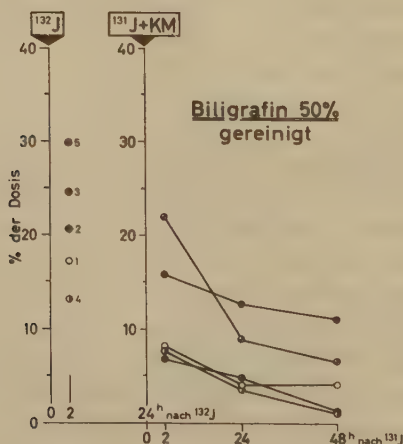


Abb. 7

lich bei gleichzeitiger Verabreichung von gereinigtem Biligradin 50 % zusammen mit der ^{131}J -Tracerdosis. 48 h nach der Injektion ist der normierte Mittelwert auf 23,8 % abgesunken.

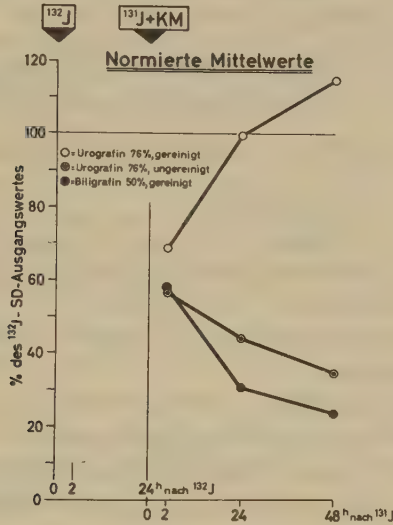


Abb. 8

Abb. 8 zeigt noch einmal zusammengefasst die Ergebnisse (normierte Mittelwerte) bei gleichzeitiger Verabreichung von Tracerjod und KM für Urografin 76 %, Urografin 76 %, gereinigt, und Biligradin 50 %, gereinigt. Wenn auch keine ausreichende experimentelle Erklärung der KM-Wirkung auf die SD-Funktion gefunden werden konnte, so scheint doch nach dem Kurvenverlauf festzustehen, dass die von anorganischem Jodid gereinigte Urografinlösung die Jodspeicherfunktion der SD nicht zu stören vermag. Es ist auch nicht zu erwarten, dass noch später als 48 h nach der Urografin-Injektion die SD blockiert werden könnte, da zu diesem Zeitpunkt die Blut- und Gewebeaktivitäten gegen Null abgefallen sind.

Eindeutige Ergebnisse ergab auch die Injektion der jodfreien Analoga der KM Urografen ("SH 9789") und Biligrafin ("SH 647"). In voller Übereinstimmung mit den in der Einleitung beschriebenen Ergebnissen des Tierversuchs, der mit den gleichen Substanzen durchgeführt wurde, konnte auch am Menschen in keinem Falle eine gestörte Jodaufnahmefunktion der SD gefunden werden (Tab. 13).

Fasst man alle beschriebenen Versuchsergebnisse zusammen, so lässt sich für das KM Urografen folgendes schliessen:

1. Urografen-Lösung kann die Jodspeicherfunktion der SD hemmen.
2. Die Wirkung ist lang anhaltend.
3. Die Wirkung ist unabhängig von der Lösungskonzentration.
4. Die Wirkung ist unabhängig von der Applikationsart (intraarteriell, intravenös).
5. Der Wirkmechanismus ist nicht an das j o d f r e i e KM-Molekül gebunden.
6. Der Wirkmechanismus kann auch nicht durch das j o d - h a l t i g e KM-Molekül erklärt werden.
7. Die Wirkung wird durch Verunreinigung der KM-Lösung mit anorganischem Jodid hervorgerufen, womit jedoch nicht die lange Wirkungsdauer erklärt werden kann.

Für das KM Biligrafin gilt in Abänderung der Punkte 6 und 7:

6. Die Wirkung wird möglicherweise durch eine intravitale Abspaltung von Jod aus dem KM-Molekül hervorgerufen.
7. Die Wirkung kann nicht durch anorganische Jodidverunreinigung der KM-Lösung erklärt werden.

Die lange Wirkungsdauer der beiden KM lässt sich theoretisch dadurch begründen, dass wahrscheinlich die KM-Albumin-Bindung kleine Mengen von KM im Organismus längere Zeit zurückhält. Aus diesem Komplex werden dann ständig durch die von Klein ⁶¹⁾ angenommenen Dejodasen Jodspuren abgespalten, welche nach schon diskutierten Mechanismen die Jodaufnahmefunktion der SD hemmen. Die beschriebenen Untersuchungen von Newmann und Cupp ⁷⁸⁾, wonach sich die SD-Blockade durch TSH temporär unterbrechen lässt, aber insgesamt ebenso lange dauert wie ohne TSH, unterstützen diese Hypothese.

Andererseits könnte auch eine direkte oder indirekte (HVL) pharmakologische Beeinflussung der SD durch das KM-Molekül diskutiert werden (vgl. Abb. 1).

Für die Jodadditionsverbindungen, die überdies jahrelang im Organismus abgelagert werden und dabei zu schon beschriebenen Störungen führen können, gilt eine Jodabspaltung für gesichert. Dagegen wird auf Grund u.a. chemischer Harnuntersuchungen von Langecker, Harwart und Junkmann^{53, 67, 68}) eine intravitale Jodabspaltung aus den KM Urografen, Biligrafen und Biliselectan entschieden abgelehnt.

Es ist jedoch zweifelhaft, ob bei so geringen Jodmengen überhaupt die Nierenschwelle für Jodid erreicht wird, so dass eventuell gar kein Jod im Harn erscheint.

Nach papierchromatographischen Untersuchungen und nach von Billion et al.⁶⁾ durchgeführter Elektrophorese mit etikettiertem Biligrafen scheint durch den Sterilisationsvorgang, der normalerweise bei 120° gespanntem Wasserdampf 20 Minuten erfolgt, eine Jodabspaltung von dem KM-Molekül in nennenswerter Weise nicht stattzufinden, auch dann nicht, wenn die Sterilisationszeit für Urografen 76 % auf 5 h ausgedehnt wurde (vgl. Abschnitt D 7).

Die Versuchsergebnisse mit gereinigtem Urografen sprechen gegen eine Jodfreisetzung. (Aus technischen Gründen konnte keine Kaltsterilisation durchgeführt werden.) Langecker et al.^{67, 68}) geben überdies erst für Temperaturen oberhalb 200° eine Jodabspaltung aus den KM-Molekülen Urografen und Biligrafen an.

Eine genauere experimentelle Klärung der KM-Wirkung auf die SD-Funktion müssten die Untersuchungen mit vollständig etikettierten KM bringen können.

In den schon beschriebenen Experimenten (s. Einleitung) war jedoch die spezifische Aktivität der verwendeten Präparate zu gering, als dass eine exakte Aussage über eine selektive Speicherung von radioaktivem Jod in der SD gemacht werden könnte.

Aus technischen Gründen sei es jedoch bisher unmöglich, ein radioaktiv markiertes KM wesentlich höherer spezifischer Aktivität als die von den genannten Autoren angegebene herzustellen 54).

Daher wurde auf eigene Untersuchungen mit radioaktiv markierten Röntgenkontrastmitteln verzichtet.

F. Zusammenfassung

Es wurde der Einfluss der beiden jodhaltigen Röntgenkontrastmittel Urografin (3 Atome Jod im Molekül) und Biligradin (6 Atome Jod im Molekül) auf die Jodspeicherfunktion der menschlichen Schilddrüse durch Untersuchungen mittels radioaktiver Isotope (^{132}J , ^{131}J) geprüft. Die Versuchsmethodik wird ausführlich beschrieben.

Bestimmt man 24 Stunden vor und nach der Verabreichung dieser beiden jodhaltigen Röntgenkontrastmittel die Radiojodaufnahmewerte der Schilddrüse, so ergibt sich eine signifikante Hemmung der Jodspeicherfunktion der Schilddrüse, welche länger als 100 Tage anhält.

Der Schilddrüsen-blockierende Effekt ist unabhängig von ihrer Applikationsart und ihrer Konzentration.

Die jodfreien Analoga der beiden Kontrastmittel-Moleküle bewirken keine Schilddrüsen-Blockierung für Radiojod.

Mit Hilfe von Ionenaustauschern wurden beide Kontrastmittellösungen von etwa vorhandenem freien Jodid gereinigt. Die 24 Stunden vor und nach intravenöser Injektion der so präparierten Kontrastmittel gewonnenen Schilddrüsen-Radiojodspeicherwerte zeigten nur bei Biligradin einen starken Abfall, während sie bei Urografin nicht signifikant verändert erscheinen.

Dieser unterschiedliche Effekt der beiden von anorganischem Jodid gereinigten Kontrastmittellösungen wird besonders bei der gleichzeitigen Gabe von jodidfreier Kontrastmittellösung zusammen mit einer ^{131}J -Tracerdosis deutlich.

An Hand der im Schrifttum seit der Einführung des radioaktiven Jods zur Prüfung der Schilddrüsenfunktion gefundenen Ergebnisse und der eigenen durchgeführten Experimente wird der Wirkmechanismus der Schilddrüsenblockierung durch jodhaltige Kontrastmittel ausführlich diskutiert.

Zusammenfassend lässt sich folgendes aussagen:

Die Wirkung beider Kontrastmittel beruht nicht auf einer pharmakologischen Beeinflussung der Schilddrüsen-Funktion durch die hepatotrope bzw. urotrope Schiene (jodfreies organisches Kontrastmittel-Molekül).

Während für Biligrafin entweder eine intravitale Jodabspaltung aus dem Kontrastmittel-Molekül oder aber eine direkte bzw. indirekte über den Hypophysenvorderlappen laufende Beeinflussung der Schilddrüse angenommen werden kann, lässt sich der Effekt von Urografin auf die Jodspeicherfunktion der Schilddrüse durch eine Jodverunreinigung der Kontrastmittel-Lösung erklären.

Beide Kontrastmittel werden wahrscheinlich nicht vollständig ausgeschieden, so dass für längere Zeit sehr kleine Mengen im Organismus verbleiben, welche die lange Wirkungsdauer von mehr als 100 Tagen hervorrufen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr.med. Heinz Oeser für die Überlassung des Themas und Herrn Dr.med. Rolf-W. Flehmig für die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen und Abfassung der Arbeit meinen Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis

1. BANSI, H.W.: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953: Jod.
2. BANSI, H.W., ARNAL, M.-L., BRÜGGEMANN, Ch., ZIELINSKI, G.: Kritisches zur Radiojoddiagnostik der Schilddrüsenkrankheiten. Wie manifestiert sich klinisch eine erhöhte Jodgier der Schilddrüse bei normalem Hormonjodumschlag? Münch.med.Wschr. 1957, 410.
3. BAUER, F.K.: J131 uptake in treated Hyperthyreoidism. Amer.J.Med.Sci. 223, 495 (1952).
4. BEIER, W., DÖRNER, E.: Die Physik und ihre Anwendung in Biologie und Medizin. Bd. II. VEB Georg Thieme Verl., Leipzig 1957.
5. BILLION, H.: Vergleichende Untersuchungen mit radioaktivem Biliselectan und Biligrafin. Dtsch.med.J. 8, 214 (1954).
6. BILLION, H., FROMMHOLD, W., OEFF, K., SCHÜTZ, W.: Untersuchung der Verteilung und Ausscheidung von radioaktivem Biliselectan und Biligrafin beim Menschen. Ärztl.Wschr. 1955, 574.
7. BISHOPRIC, G.A., GARRETT, N.H., NICHOLSON, W.M.: The thyriodal uptake of radioactive iodine as modified by an iodine-restricted diet. J.Clin.Endocrin. 15, 592 (1955).
8. BLOM, P.S., TERPSTRA, J., QUERIDO, A.: Storende Invloeden bij het Schildklieronderzoek met behulp van Radio-actief Jodium. Nederl.Tijdschr.v.Geneesk. 1954, 842.
9. BRUNNER, H.E.: Die Prüfung der Schilddrüsenfunktion mit radioaktivem Jod. Schweiz. med.Wschr. 91, 253 (1961).
10. BYK-GULDEN-Lomberg G.m.b.H., Konstanz: Mitteilung.
11. CARTER, A.C., WEISENFELD, S., WALLACE, E.Z., SCHWARTZ, H., PASCULLO, M.: Effect of oral Lipoidol on the thyriodal J131 uptake and serum protein-bound iodine concentration. J.Clin.Endocrin.a.Metabol. 19, 234 (1959).
12. CATZ, B., EL RAWI, J., GEIGER, E.: Increased J131 collection by the thyroid of the rat in acute storvation. Amer. J. Physiol. 172, 291 (1953).
13. CHESTER, J., LERCH, P.: Le probleme de l'etraineur a la fonction thyroïdienne. Exper. Med. a.Surg. 11, 103 (1953).
14. CHILDS, O.S., KEATING, F.R., RALL, J.E., WILLIAMS, M.D.D., POWER, M.H.: The effect of varying quantities of inorganic iodide on the urinary excretion and thyriodal accumulation of radioiodine exophthalmic goiter. J.Clin.Invest. 29, 726 (1950).

15. CLARK, R.E., SHIRLEY, R.A.: Thyroidal uptake of J131 after iopanoic acid (Telepaque) in 74 subjects. *J.Clin. Endocrin.a.Metabol.* 17, 1008 (1957).
16. COTRIM, E.S.: Cardiac blood pressure and respiratory effects of some contrast media. *Acta radiologica Suppl.* 116, 58 (1954).
17. DOHRN, M., DIEDRICH, P.: Ein neues Röntgenkontrastmittel der Gallenblase. *Dtsch.med.Wschr.* 66, 436 (1940).
18. DRUMMY, W.W.: The use of radioactive iodine in the detection of thyroid dysfunction. *New Engl.Medicine* 249, 970 (1953).
19. DUTREIX, J., DOROCEWSKI, J., ANTIC, M.: Etude de la cinetique initiale de l'iode selon la voie d'introduction. Application a l'utilisation de la fidation precoce comme test fonctionell. *Path. et Biol.* 9, 223 (1961).
20. ENGSTROM, G.E., RABINOWITZ, J.L., STRAUSS, H.D., WOHL, G.T., MYERSON, R.M.: The excretion of radioactive iodipamide (Cholografin) by normal and cirrhotic males. *Amer.J.Roentgenol.* 85, 119 (1961).
21. FEJBUSH, J.S., SCHMEIERSON, S.J., SIEGEL, E., SHERMANN, A.A.: The effect on radiiodine tracer studies of organic iodide compounds used in roentgenology. *N.Y.St.J.Med.* 58, 3818 (1958).
22. FEINBERG, W.D., HOFFMANN, D.L., OWEN, C.A.: The effects of varying amounts of stable Iodide on the function of the human thyroid. *J.Clin.Endocrin.* 19, 567 (1959).
23. FEINE, U.: Über die Methode der J-132-Abtrennung in Aluminiumoxydsäulen und ihre Eignung für die medizinische Radiojoddiagnostik. *Nuclear-Med.* 1/2, 159 (1959).
24. FITTING, W., EIFF, A.W.: Über den diagnostischen Wert von Radiojodtest, Grundumsatz und "Grundumsatz im engeren Sinne" für die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion. *Klin.Wschr.* 34, 486 (1956).
25. FERMI, E.: Radioactivity induced by neutron bombardement. *Nature (London)* 133, 757 (1934).
26. FREE, A.A., PAGE, J.E., WOOLLETT, E.A.: Absorption and Excretion of Pheniodol. *Brit.Med.J.* 1951, 158.
27. FREE, A.A., PAGE, J.E., WOOLLETT, E.A.: Absorption and excretion of Pheniodol labelled with radioactive iodine. *The Biochemic.J.* 48, 490 (1951).
28. FREEDBERG, A.S., CHAMOVITZ, KURLAND, G.S.: Thyroid function in normal and pathological states as revealed by radioactive jodine studies. II: Factors influencing the uptake and turnover of J131 by the thyroid gland. *Metabol. clin.a.exper.* 1, 36 (1952).

29. FRISCHAUF, H., HONETZ, N., JESSERER, H., KOTZAUREK, R., STEFENELLI, N.: Vergleichende Untersuchungen über die diagnostische Brauchbarkeit einiger häufig geübter Schilddrüsenteste. Dtsch.Arch.f.klin.Med. 207, 329 (1961).
30. GALTON, V.A., PITT-RIVERS, R.: The effect of excessive iodine on the thyroid of the rat. Endocrinol. 64, 835 (1959).
31. GEFFEN, A.: An evaluation of Orabilex (Bunamiodyl), a new medium for cholecystographie. Radiology 72, 839 (1959).
32. GILBERT-DREYFUSS, G., AMBROSINO, M., ZARA, M., AICHE et LEMAIGNEN: Diagnostic des Affectionis Thyroidiennes par la Determination de la courbe de fixation Thyroïdienne de ^{131}I . Sem.Hosp.Paris 27, 2383 (1951).
33. GOLDSMITH, R.E., EISELE, M.L.: Effect of iodide on the release of thyroid hormone in hyperthyroidism. J.Clin. Endocrin. 16, 130 (1956).
34. GOLLMANN, G., HAMMER, B., UNGER, E.: Das Problem des objektiven Nachweises der Verträglichkeit eines Gallenkontrastmittels. Wiener Klin.Wschr. 20, 347 (1961).
35. GOOLDEN, A.W.G., MALLARD, J.R.: The use of iodine 132 in studies of thyroid function. The Brit.J.Radiol. 31, 589 (1958).
36. GORDON, E.S., ALBRIGHT, E.S.: Treatment of thyriotoxicosis with radioactive iodine. J.Amer.Med.Ass. 143, 1129 (1950).
37. GRAYSON, R.R.: Factors which influence the radioactive iodine thyroidal uptake test. Amer.J.Med. 28, 397 (1960).
38. GREEN, T.W., WHITE, W.E., ENGELMANN, E.P., KRUPP, M.A.: Effect of Butazolidin R on ^{131}I uptake by the thyroid gland. II. Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 82, 155 (1953).
39. GREENE, C.H., BRUGER, M.: The iodine content of the blood diseases of the liver and biliary tract: Clinical and experimental studies. J.Clin.Invest. 18, 481 (1939).
40. HAAGE, H., VOLLMER, K.-W.: Resorptionsverhältnisse von radioaktiv-markiertem Kontrastmittel aus dem Kniegelenk. Nuclear Med. 1, 390 (1961).
41. HABERSTRUMPF, H.: Zwischenfälle bei der Anwendung von Röntgenkontrastmitteln in der intravenösen Pyelographie. Diss. München 1945.
42. HAINAN, K.E., POCHIN, E.E.: The use of iodine 132 for thyroid function tests. The Brit.J.Radiol. 31, 581 (1958).
43. HAMILTON, J.G.: Rates of absorption of radioactive isotopes of sodium, potassium, chlorine, bromine and iodine in normal human subjects. Amer.J.Physiol. 124, 667 (1938).

44. HARTENSTEIN, H., KALLE, E.: Wissenswertes über den Radiojodtest der Schilddrüse. Med.Welt 1960, 313.
45. HEIM, W., SCHUHMACHER, W.; FROST, D.: Radioaktive Isotope in der Chirurgie. Walter de Gruyter & Co., Berlin 1961.
46. HELFFERICH, F.: Ionenaustauscher, Bd. 1. Verlag Chemie G.m.b.H., Weinheim/Bergstrasse 1959.
47. HERTZ, S., ROBERTS, A., EVANS, R.D.: Radioactive iodine as an indicator in thyroid physiology. Proc.Soc.Exper. Biol.a.Med. 38, 510 (1938).
48. HILLMANN, G.: Biosynthese und Stoffwechselwirkungen der Schilddrüsenhormone. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1961.
49. HORST, W.: Methoden und Ergebnisse des Radiojodstoffwechselstudiums zur Diagnostik thyreodaler und extrathyreodaler Erkrankungen. Klin.Wschr. 1952, 439.
50. HORST, W.: Die diagnostische und therapeutische Anwendung des Radiojodids (^{131}J). Röfo 77, 567 (1952).
51. HORST, W.: Klinische Radiojoddiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen. In: Schinz-Holthusen-Langendorff-Rajewsky-Schubert: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin, Krebsforschung, Ergebnisse 785 (1952-1958).
52. HYDE, R., HYDE, B.: Effect of retained bronchial Lipoidol on blood iodine. J.Labor.Clin.Med. 34, 1516 (1949).
53. JUNKMANN, K.: Perorale Cholecystographie mit Biliselectan. Klin.Wschr. 20, 125 (1941).
54. JUNKMANN, K.: Persönliche Mitteilung 1961.
55. KEATING, F.R., ALBERT, A.: The metabolism of iodine in man as disclosed with the use of radioiodine. Recent Progress in Hormone Res. 4, 429 (1949).
56. KEATING, F.R., RAWSON, R.W., PEACOCK, W., EVANS, R.D.: The collection and loss of radioactive iodine compared with the anatomic changes induced in the thyroid of the chick by the injection of thyrotropic hormon. Endocrinology 36, 137 (1945).
57. KEATING, F.R., Jr., HAINES, S.F., POWER, M.H., WILLIAMS, M.M.D.: The radioiodine-accumulating function of the human thyroid gland as a diagnostic test in clinical medicine. J.Clin.Endocrinol. 10, 1425 (1950).
58. KIMBEL, K.H., BÖRNER, W.: Arch. f.exper.Pathol.u.Pharm. 226, 262 (1955).
59. KIMBEL, K.H., BÖRNER, W., HEISE, E.: Untersuchungen mit radioaktivem Biligrafin. Röfo. 83, 1 (1955).

60. KIRKLAND, R.H.: Impaired organic binding of radioiodine by the thyroid following radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J.Clin.Endocrin.a.Metabol.* 14, 565 (1954).
61. KLEIN, E.: Der endogene Jodhaushalt des Menschen und seine Störungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960.
62. KLEIN, E., ZIMMERMANN, H., BLANK, H.: Jatrogene Strömungen im endogenen Jodhaushalt. Ein Beitrag zu den Fehlermöglichkeiten bei Jodstoffwechseluntersuchungen. *Schweiz.med.Wschr.* 1959, 172/198.
63. KLEINSORG, H., KRÜSKEMPER, H.-L.: Die Behandlung der Hyperthyreosen mit Kaliumperchlorat. *Dtsch.med.Wschr.* 15, 578 (1955).
64. KROKOWSKI, E.: Methodik und klinische Bewertung des Radiojodtests bei Schilddrüsenerkrankungen. *Ärztl.Laborat.* 2, 380 (1957).
65. VAN DER LAAN, J.E., VAN DER LAAN, W.P.: The iodide concentrating mechanism of the rat thyroid and its inhibition by thiocyanate. *Endocrinology* 40, 403 (1947).
66. VAN DER LAAN, W.P.: Accumulation of radioactive iodine. Observations on its early phase in hyperthyroid, euthyroid and hypothyroid subjects. *New Engl.J.Med.* 257, 752 (1957).
67. LANGECKER, H., HARWART, A., JUNKMANN, K.: 2,4,6-Trijod-3-acetaminobenzolsäure-Abkömmlinge als Kontrastmittel. *Arch.f.exper.Path.u.Pharm.* 220, 195 (1953).
68. LANGECKER, H., HARWART, A., JUNKMANN, K.: 3,5-Diacetyl-amino-2,4,6-trijodbenzoesäure als Röntgenkontrastmittel. *Arch.f.exper.Path.u.Pharm.* 222, 584 (1954).
69. LAUER-SCHMALTZ, W.: Erfahrungen über perorale Cholecystographie mit dem neuen Kontrastmittel Biliselectan. *Münch.med.Wschr.* 1940, 1139.
70. VON LICHTENBERG, HECKENBACH: Über die Grundlagen der Ausscheidungsurographie. *Röfo* 44, 59 (1931).
71. LINDERHOLM, H., WERNER, J.: Thyreoideadiagnostik mit ¹³¹J-Belastung. *Nord.Med.* 57, 465 (1957).
72. MAGALOTTI, M.F., HUMMON, J.F., HIERSCHBIEL, E.: The effect of disease and drugs on the twenty-four hour ¹³¹J thyroid uptake. *Amer.J.Roentgenol.* 81, 47 (1959).
73. MAN, E.B.: A note about iodine-containing contrast media and the interference of teridat for cholangiograms in evaluation of thyroid function by measurement of serum iodine. *Amer.J.Roentgenol.* 83, 497 (1960).
74. MAN, E.B., PETERS, J.P.: Artifactual values of serum precipitable iodine. *J.Labor.Clin.Med.* 35, 280 (1950).

75. MÖCKEL, G.: Allergisierung gegen Jodkontrastmittel durch Schleimhautresorption (zit. nach Oelssner, W.). VII. Internat. Congress of Radiology, 1953.
76. MORGANS, M.E., TROTTER, F.R.: Treatment of thyreotoxicosis with potassium perchlorate. Lancet 1954, 749.
77. MYANT, N.B.: Comparison of the effects of thiouracil, thyroxin and cortison on the thyroid function of rabbits. J.Physiol. 120, 288 (1953).
78. NEWMANN, S., CUPP, C.M.: Influence of iodoalphonic acid (Priodax), with and without thyrotropin, on thyroidal ¹³¹I uptake in euthyroid patients. J.Clin.Endocrin. 17, 94 (1957).
79. ODDIE, T.H., THOMAS, J.D., RUNDLE, F.F., MYBILL, J., CATT, B.: Diagnostic limits for thyroidal radioiodine uptake rates. J.Clin.Endocrin. 20, 389 (1960).
80. OEFF, K.: Papierelektrophoretische Untersuchungen der Bindung von radioaktivem Biliselectan an Serumalbumin. Arch.exper.Path.u.Pharm. 222, 523 (1954).
81. OELSSNER, W.: Zum Problem der Kontrastmittelverträglichkeit bei der Angiographie. Dtsch.Gsdhw. 11, 1373 (1956).
82. OESER, H., BILLION, H.: Untersuchung mit etikettiertem Biliselectan. Röfo. 74, 197 (1951).
83. OESER, H., BILLION, H.: Funktionelle Strahlendiagnostik durch etikettierte Röntgenkontrastmittel. Röfo 76, 431 (1952).
84. OLSSON, O.: Tolerance of cerebral blood vessels to contrast media of the diodrast group in animal experiments and in man. Acta radiol. 34, 357 (1950).
85. OLSSON, O.: Antihistaminic drugs for inhibiting untowards reactions to injections of contrast medium. Acta radiol. 35, 65 (1951).
86. OLSSON, O.: Contrast media in radiology and their risks. Acta radiol. Suppl. 112-116, 75 (1954).
87. OTTO, H.: Über Kaliumperchlorat als Thyreostatikum. Zschr.f.d.ges.Inn.Med. 1957, 45.
88. OTTO, H.: Über verschiedene neue Behandlungsmethoden der Hyperthyreosen. Zschr.f.d.ges.Inn.Med. 1957, 485.
89. OTTO, H.: Zur Perchlorattherapie der Überfunktionszustände der Schilddrüse. Zschr.f.d.ges.Inn.Med. 1960, 84.
90. PITT-RIVERS, R., TROTTER, W.R.: The site of accumulation of iodide in the thyroid of rats treated with thiouracil. Lancet 1953/II, 918.

91. RABEN, M.S.: Endocrine conference November 3, 1952. J.Clin.Endocrin. 13, 469 (1953).
92. RABEN, M.S., ASTWOOD, E.B.: The use of radioiodine in physiological and clinical studies on the thyroid gland. J.Clin.Invest. 28, 1347 (1949).
93. RAPPORT, R.L., CURTIS, G.M.: The clinical significance of the blood iodine: a review. J.Clin.Endocrin. 10, 735 (1950).
94. ROGERS, W.R., ROBBINS, L.R.: Jodipamide (Cholografin), administration. Its effect on the thyroid uptake of J^{131} and the serum precipitable iodine in euthyroid persons. New Engl. J.Med. 253, 424 (1955).
95. ROUCAUROL, J.C., DOENECKE, F., SCHÜSSLER, R., KOSSMANN, F.: Röfo 86, 777 (1957).
96. SALTER, W.T., BASSET, A.M., SAPPINGTON, T.S.: Protein-bound iodide in blood. VI: Its relation to thyroid function in 100 clinical cases. Amer.J.Med.Sci. 202, 527 (1941).
97. SALTER, W.T., KARANDIKAR, G., BLOCK, P.: Organic and inorganic iodine: Their reciprocal metabolic fates. J.Clin.Endocrin. 9, 1080 (1949).
98. SCHAAF, J., WILHELM, G.: Erfahrungen mit den heutigen Gallenkontrastmitteln unter besonderer Berücksichtigung der oralen Verbindungen. Ärztl.Wschr. 12, 751 (1957).
99. SCHLUNGBAUM, W., BILLION, H.: Untersuchungen der Verteilung von radioaktivem Urografen im menschlichen Organismus. Klin.Wschr. 34, 633 (1956).
100. SCHÖLZEL, P.: Fehler und Gefahren der zerebralen Angiographie und ihre Verhütung. Röfo 89, 659 (1958).
101. SCHÖLZEL, P., REINHARDT, K.: Aortographie und Arteriographie der Extremitäten. Ann. universitatis Sarariensis Med. IV, 301 (1956).
102. SCHÜSSLER, R.: Röntgenkontrastmittel und Radiojodtest der Schilddrüse. Fortschr.f.Röntgenstrahl. 88, 579 (1958).
103. SCHWIEGK, H., TURBA, F.: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. Band 1. Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961.
104. SCOTT, K.G., FRERICH, J.B., REILLY, W.A.: Effect of butazolidin upon the fate of J^{131} in the rat. Proc.Soc. Exper.Biol.a.Med. 82, 150 (1953).
105. SECRETAN, J.P.: Les accidents en cours des urographies intraveineuses. J.Belge de Radiol. 39, 76 (1956).

106. SERIF, G.S., KIRKWOOD, S.: The mechanism of the anti-thyroid action of iodide ion. *Endocrinol.* 58, 23 (1956).
107. SLINGERLAND, D.W.: The influence of various factors on the uptake of iodine by the thyroid. *J.Clin.Endocrin.a.Metabol.* 15, 131 (1955).
108. SLINGERLAND, D.W.: Effects of an organic iodine compound (Priodax) on tests of thyroid function. *J.Clin.Endocrin.* 17, 82 (1957).
109. SOMMER, F., SCHÜSSLER, R.: Die Nebenwirkung der jodierten Röntgenkontrastmittel auf die Schilddrüse. *Röfo.* 91, 299 (1959).
110. STANBURY, J.B.: Preliminary studies of iodine metabolism in patients from an area of endemic goiter. *Bull. World Health Organizat., N.Y.*, 9, 182 (1953).
111. STANG, L.G., TUCKER, W.D., DOERING, R.F., WEISS, A.J., GREENE, M.W., BANKS, H.O.: International conference on radioisotopes, 1957. *Scientific Research.* (Pergamon Press London) Vol. 1, 50 (1958).
112. STANLEY, M.M.: The effect of the iodide ion on thyroid hormone formation in man. *J.Clin.Invest.* 28, 812 (1949).
113. STARR, P., LIEBHOLD-SCHNECK, R.: Theory of thyroid hormone action. *Arch.Int.Med.* 92, 880 (1953).
114. TENG, C.T., KARAMOURTJOUNIS, J.: Quantitative effect of iodinated opaque media on thyroidal uptake of radioiodine. *Amer.J.Roentgenol.* 83, 491 (1960).
115. TEPLICK, J.G., ADELMANN, B.P., STEINBERG, S.B.: Orabilex, a new oral cholecystographic medium. *Amer.J.Roentgenol.* 80, 961 (1958).
116. THOREM, A.: The influence of iodide and iodized compounds on the PBJ and the 131-J tracer test with special reference to various biologic states of the thyroid. *Acta Endocrinol.* 35, 351 (1960).
117. TRAIBEL, J.A., HILL, W.S.: Exogenous iodine as a factor of influence in radioiodine thyroid tests. *Atompraxis* 5, 76 (1959) (A./Conf.15/P/1532).
118. VOLPE, R., JOHNSTON, M.W., HUBER, N.: Thyreoid function in subacute thyreoiditis. *J.Clin.Endocrin.a.Metabol.* 18, 65 (1958).
119. WERNER, S.C.: Diagnostic technics with radioiodine. *Med.Ann.Distr.Columbia* 22, 12 (1953).
120. WERNER, S.C., HAMILTON, H.B., LEIFFER, E., GOODWIN, L.D.: An appraisal of the radioiodine tracer technic as a clinical procedure in the diagnosis of thyroid disorders. *J.Clin.Endocrin.a.Metabol.* 10, 1054 (1950).

121. WILKINSON, J.H., MACLAGAN, N.F.: Effect of anti-thyroxine compound on the metabolism of radioactive thyroxine and triiodothyronine in rats. *Lancet* 1953/II, 1024.
122. ZUM WINKEL, K., DE MARIA, D.: Zur extrarenalen Ausscheidung von radioaktivem Diodrast, Urogratin, Triopac und Hippuran bei der Ratte. *Nucl. Med.* 1, 397 (1961).
123. WINKLER, C.: Initialtest der Schilddrüsenfunktion mit radioaktivem Jod ¹³². *J. Atompraxis* 3, 94 (1957).
124. WINKLER, C., MENTZEL, G.: Technik des Initialtestes mit Jod 132 als Routinemethode zur Untersuchung der Schilddrüsenfunktion. *Fortschr. a.d. Gebiete d. Röntgenstr. u. d. Nuklearmed.* 93, 350 (1960).
125. WINTER, C.C., TAPLIN, G.V.: A clinical comparison and analysis of radioactive Diodrast, Hypaque, Miocon and Urocon renograms as tests of kidney function. *The J. Urology* 79, 573 (1958).
126. WOLFF, J., CHAIKOFF, I.L.: The inhibitory action of excessive iodide upon the synthesis of diiodothyrosine and of thyroxine in the thyroid gland of the normal rat. *Endocrinol.* 43, 174 (1948).
127. WOLFF, J., CHAIKOFF, I.L.: The inhibitory action of iodide upon organic binding of iodide by the normal thyroid gland. *J. Biol. Chem.* 172, 855 (1948 a).
128. WOLFF, J., CHAIKOFF, I.L.: Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J. Biol. Chem.* 174, 555 (1948).
129. WOLFF, J., CHAIKOFF, I.L., GOLDBERG, R.C., MEIER, J.R.: The temporary nature of the inhibitory action of excess, iodides on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinol.* 45, 504 (1949).
130. WOLFROMM, M.G., DEBAIN, J., WOLFROMM, H.: Recherche sur sensibilité des malades à l'intoxication iodée avant l'urographie intraveineuse. *J. d'Urolog. Med. et Chirurg.* 1939, 520.
131. ZONDEK, H.: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Benno Schwabe & Co. Verlag, Basel 1953.

Lebenslauf

Ich, Eberhard Karl Edmund Lorenz, wurde am 24.2.1938 als Sohn des praktischen Arztes Dr.med. Herbert Lorenz und seiner Ehefrau Ilse Lorenz, geb. Degen, in Erfurt geboren. 1944 kam ich in Kahla/Thüringen zur Schule. Nach Beendigung der Grundschule wurde ich im Jahre 1951 zum Besuch der Heinrich-Mann-Oberschule in Erfurt zugelassen. Ich besuchte den naturwissenschaftlichen Zweig und legte 1955 die Reifeprüfung ab. Meine Bewerbung zum Studium der Medizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena wurde abschlägig beschieden, und so übersiedelte ich im gleichen Jahr nach West-Berlin, wo ich 1956 am Goethegymnasium zu Berlin-Wilmersdorf die Ergänzungsprüfung zwecks Anerkennung meines in Erfurt abgelegten Abiturs bestand. Im Wintersemester 1956/57 konnte ich mein Medizinstudium an der Freien Universität Berlin aufnehmen. Nach 5 Semestern bestand ich im Frühjahr 1959 die ärztliche Vorprüfung. Ich habe ohne Unterbrechung bis zum Abschluss der klinischen Semester die Freie Universität Berlin besucht und konnte im Herbst 1962 das medizinische Staatsexamen beenden.

